UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VERSCHIEDENER SYSTEMISCH APPLIZIERTER CORTICOSTEROIDE AUF DIE ENTWICKLUNG EINER GALACTOSEKATARAKT BEI JUNGEN RATTEN

Inaugural–Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HEINZ ECKERT
aus Rheine/Westfalen

Bonn 1976

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VERSCHIEDENER SYSTEMISCH APPLIZIERTER CORTICOSTEROIDE AUF DIE ENTWICKLUNG EINER GALACTOSEKATARAKT BEI JUNGEN RATTEN

Inaugural–Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HEINZ ECKERT
aus Rheine/Westfalen

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. Otto Hockwin

2. Gutachter: Professor Dr. A. Kalbhen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Klinischen Institut für experimentelle Ophthalmologie
der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. E. Weigelin)
Abteilung Biochemie des Auges
(Leiter: Prof. Dr. O. Hockwin)

Herrn Professor Dr. rer. nat. Otto Hockwin danke ich für die Themenstellung und seine freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. med. Hans-Reinhard Koch danke ich für seinen Rat und die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. med. H. Wendt (Schering AG., Berlin) danke ich für die freundliche Unterstützung und die Bereitstellung von Versuchssubstanzen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523719_0040

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Problemstellung	7
2	Einführungsteil	9
2.1	Die Linse	9
2.1.1	Anatomie und Histologie	9
2.1.2	Entwicklung, Wachstum und Physiologie	10
2.1.3	Stoffwechsel der normalen Linse	12
2.1.3.1	Kohlenhydrate	13
2.1.3.2	Proteine	15
2.1.3.3	Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt	16
2.1.4	Die Katarakt	17
2.1.4.1	Morphologie und Kataraktformen	17
2.1.4.2	Pathogenese	20
2.2	Galactose und Katarakt	21
2.2.1	Galactosämie beim Menschen	21
2.2.1.1	Klinik	21
2.2.1.2	Stoffwechsel der Galactose	22
2.2.1.3	Galactosämie und Katarakt	24
2.2.2	Experimentelle Galactosekatarakt	25
2.2.2.1	Versuchsbedingungen	25
2.2.2.2	Versuchsergebnisse	26
2.2.3	Linsenstoffwechsel bei exogener Galactosezufuhr im Experiment	27
2.2.3.1	Kohlenhydrate	27
2.2.3.2	Proteine und Elektrolyte	30
2.2.3.3	Altersabhängigkeit	31
2.2.4	Stadieneinteilung der Galactosekatarakt	32
2.3	Corticosteroide und Katarakt	34
2.3.1	Corticosteroide	35
2.3.1.1	Nebennierenrinde und NNR-Hormone	35
2.3.1.2	Biosynthese und Stoffwechselwirkungen	35
2.3.1.3	Pharmakologie und Anwendungsmöglichkeiten	40
2.3.2	Corticosteroidinduzierte Katarakt	43
2.3.2.1	Corticosteroidnebenwirkungen am Auge	43
2.3.2.2	Klinische Untersuchungen zur Corticoidkatarakt	44
2.3.2.3	Tierversuche	46

Seite

2.4 Additionskatarakt 48
2.4.1 Entstehungsprinzip 48
2.4.2 Experimentelle Additionskatarakt mit Corticosteroiden 51
2.4.3 Bedeutung der Additionskatarakt für die Pharmatestung 52

3 Material und Methoden 53
3,1 Verwendete Corticosteroide 53
3.1.1 Auswahlkriterien 53
3.1.2 Einzelbeschreibung 54
3.2 Additionsversuch 57
3.2.1 Tiermaterial und Tierhaltung 57
3.2.2 Aufbereitung und Dosierung der Corticosteroide 58
3.2.3 Corticosteroidapplikation und Galactosediät 58
3.2.4 Befunddokumentation 60
3.2.5 Auswertung mit Planimetrie 60
3.2.6 Statistische Methoden 65

4 Ergebnisse 72
4.1 Additionsversuch 72
4.1.1 Entwicklung der Linsentrübungen 72
4.1.2 Entwicklung der Linsengröße 87
4.1.3 Gewichtsverlauf und Mortalität in den Gruppen 92

5 Diskussion 96

6 Zusammenfassung 100

7 Literatur 102

1 Problemstellung

Seit BLACK et al. (1960) weiß man, daß Corticosteroide klinisch zur Entwicklung von Katarakten führen können. Trotz anfänglicher Vorbehalte sind die Beobachtungen von BLACK und seinen Mitarbeitern inzwischen durch eine große Zahl von Publikationen bestätigt worden. Der Nachweis einer experimentellen Corticosteroidkatarakt wurde in den seitdem vergangenen 14 Jahren allerdings noch nicht erbracht. Es konnte lediglich gezeigt werden, daß verschiedene Corticosteroide (Prednison, Prednisolon, Betamethason) den Verlauf einer experimentellen Kataraktform, der sogenannten Galactosekatarakt junger Ratten, beschleunigen können. Bei diesen Untersuchungen wurde allerdings die Kataraktentwicklung nur anhand einer groben Klassifizierung nach dem Schweregrad verfolgt.

Es war Ziel der vorliegenden Arbeit, diese Ergebnisse mittels harter Daten zu überprüfen, wie sie durch Photodokumentation und planimetrische Auswertung des Trübungsausmaßes gewonnen werden können. Ein solches Untersuchungsverfahren war in den letzten Jahren im Klinischen Institut für experimentelle Ophthalmologie in Bonn entwickelt worden.

Diese Methode erlaubt eine sehr viel genauere Aussage über Geschwindigkeit und Ausmaß der Kataraktentwicklung. Deshalb sollte in diesem Versuch überprüft werden, ob sich verschiedene Glucocorticoide in ihrer Auswirkung auf die Galactosekataraktentwicklung unterscheiden. Als Testsubstanzen dienten das physiologisch vorkommende Hydrocortison und die beiden syntheti-

schen Glucocorticoide Prednisolon und Fluocortolon.

Weiterhin sollte in diesem Versuch auch ein Mineralocorticoid auf seine Wirkung untersucht werden, um festzustellen, ob die Katarakt-potenzierende Wirkung der Glucocorticoide möglicherweise auf ihre Mineralocorticoid-artige Wirkung zurückgeführt werden kann. Hierzu wurde Desoxycorticosteron verwandt.

Schließlich sollte überprüft werden, ob ein nur lokal wirksames Corticosteroid (Fluocortolonsäure-butylester) in diesem Versuchsmodell eine den Gluco- oder Mineralocorticoiden ähnliche Wirkung entfaltet.

2 Einführungsteil

2.1 Die Linse

2.1.1 Anatomie und Histologie

Die Linse, ein bikonvexer, zwischen Iris und Glaskörper gelegener Körper, ist Bestandteil des lichtbrechenden Apparates des Auges. Die schwächer gekrümmte Vorderfläche geht am abgerundeten Rand, dem Linsenäquator, in die stärker gekrümmte Rückfläche über. Die Rückfläche liegt in einer Mulde des Glaskörpers, während die Vorderfläche an den Pupillarsaum der Iris stößt. Im Bereich des Linsenäquators setzen die Zonulafasern an und ziehen von dort zum Corpus ciliare.

Die Linse hat keine direkte Gefäß- und Nervenversorgung. Im Bereich der Vorder- und Hinterkammer wird sie vom Kammerwasser umspült.

Die Linsensubstanz setzt sich aus einem in der Konsistenz dichteren Kernanteil und einer Rindenschicht zusammen.

Histologisch ist die Linse aus der elastischen Linsenkapsel, Linsenepithel und Linsenfasern aufgebaut. Die glasklare, homogene Linsenkapsel, die an der Linsenvorderfläche doppelt so dick wie an der Rückfläche ist, umhüllt die gesamte Linse. Das nur an der Vorderfläche der Linse gelegene Linsenepithel besteht aus einer Schicht zylindrischer Zellen, die am Äquator höher werden und dort in die Linsenfasern übergehen. Die Linsenfasern, aus denen sich Linsenkern und Linsenrinde aufbauen,

sind sechseckige, bandförmige Zellen, die im Bereich des Linsenkerns keine Zellkerne mehr aufweisen. Die Linsenfasern zeigen in ihrem Verlauf eine zwiebelschalenförmige Anordnung, die aus der Entwicklung der Linse zu verstehen ist.

2.1.2 Entwicklung, Wachstum und Physiologie

Im ersten Embryonalmonat stülpt sich eine bläschenförmige Abschnürung des Ektoderms in den Becher der sekundären Augenblase ein. Durch die Einschiebung einer Mesodermschicht (Irisanlage und Hornhaut) trennt sich darauf diese Einstülpung vom Ektoderm, und es kommt zur vollständigen Abschnürung des Linsenbläschens. Anschließend bildet sich an der Vorderfläche ein einschichtiges Epithel, an der Rückfläche die durch Längenwachstum aus Epithelzellen entstandenen Linsenfasern.

Schon frühzeitig wird vom Linsenepithel die Linsenkapsel abgeschieden.

Sobald die Linsenfasern ihre endgültige Länge erreicht haben, verlieren sie ihre Teilungsfähigkeit. Die weitere Zunahme der Linsenfasern erfolgt am Äquator durch starke Vermehrung (häufige Mitose und starkes Längenwachstum) der Zellen des Linsenepithels. In dieser Kern- oder Zuwachszone am Äquator legen sich also um die bereits ausgebildeten Linsenfasern durch Auswachsen neuer Epithelzellen immer wieder junge Faserschichten schalenartig herum (appositionelles Wachstum). Die Enden der um den Äquator gebogenen Linsenfasern treffen sich

auf Vorder- und Rückfläche in den Nahtlinien und bilden so den zunächst dreistrahligen Linsenstern. Mit der Anlagerung weiterer Fasern treten zusätzliche Nahtlinien auf und bilden schließlich beim Erwachsenen einen mehrstrahligen Stern.

Die Linse wird während ihrer stärksten Wachstumsphase, nämlich in der Embryonalzeit, von der Tunica vasculosa lentis ernährt, welche die Linse allseitig umgibt und die von der Arteria hyaloidea versorgt wird. Diese bildet sich später vollständig zurück. Vom 7. Entwicklungsmonat an erfolgt die Ernährung der Linse ausschließlich über das Kammerwasser.

Die Linse wächst während des gesamten Lebens, wobei im Alter die Wachstumsgeschwindigkeit stark abnimmt. Im Laufe des Wachstums werden die innen liegenden alten Linsenfasern durch Wasserabgabe dünner, verlieren ihre Zellkerne, ihre Zellmembranen und Zellorganellen. Gleichzeitig bilden sich unlösliche Eiweißkörper. Mit zunehmendem Alter platten die Linsenfasern ab, werden härter und spröder, und der Linsenkern nimmt auf Kosten der außen durch Neuauflagerung von Linsenfasern entstandenen Linsenrinde an Volumen und Härte zu. Im Alter von etwa 30 Jahren hebt sich der Linsenkern schon deutlich in Härte und Größe von der weichen, elastischen Rinde ab. Im weiteren Altersverlauf nimmt die Elastizität der Linse immer mehr ab, so daß im 7. Lebensjahrzehnt das Akkommodationsvermögen vollständig erloschen ist und die ganze Linse sklerosiert ist.

Aufgrund des appositionellen Linsenwachstums nimmt die Linse bis ins hohe Alter an Gewicht zu: das Linsengewicht beträgt beim Menschen mit 30 Jahren ca. 2 g, mit 90 Jahren ca.

3 g. Im Alter tritt eine gelbliche Verfärbung des Linsenkerns auf, welche aber ohne Einfluß auf die Sehschärfe bleibt.

Durch die Besonderheit des appositionellen Wachstums der Linse, wodurch also kein Verlust der älteren Linsenanteile stattfindet, lassen sich gerade an diesem Organ altersbedingte Stoffwechselveränderungen und Anfälligkeit gegen Umwelteinflüsse besonders gut erforschen.

Diese Zusammenfassung über Linsenanatomie, Entwicklung und Physiologie soll ebenso wie das folgende Kapitel über den Linsenstoffwechsel nur den Charakter einer kurzen Übersicht haben, da diese Zusammenhänge bereits an anderer Stelle in aller Ausführlichkeit dargestellt worden sind (WERRY, 1970; GANTER, 1971; BECHER, 1972).

2.1.3 Stoffwechsel der normalen Linse

Die von der Linse benötigte Energie für Wachstum und Aufrechterhaltung des durchsichtigen Zustands, für aktiven Elektrolyttransport und Erhaltung von Konzentrationsgradienten sowie für einen eventuellen aktiven Anteil der Linse an den Akkommodationsvorgängen wird vor allem in Form energiereicher Phosphate bereitgestellt (Abb.1).

Der Energiestoffwechsel paßt sich während des Wachstums und Alterns der Linse den sich ändernden Anforderungen an.

Mittlerweile ist gesichert, daß der Linsenstoffwechsel mit dem Stoffwechsel anderer direkt versorgter Organe durchaus

vergleichbar ist. Die notwendigen Substrate und Elektrolyte werden dem Kammerwasser bzw. dem Glaskörper entnommen, wohin dann auch die Produkte des Linsenstoffwechsels abgegeben werden.

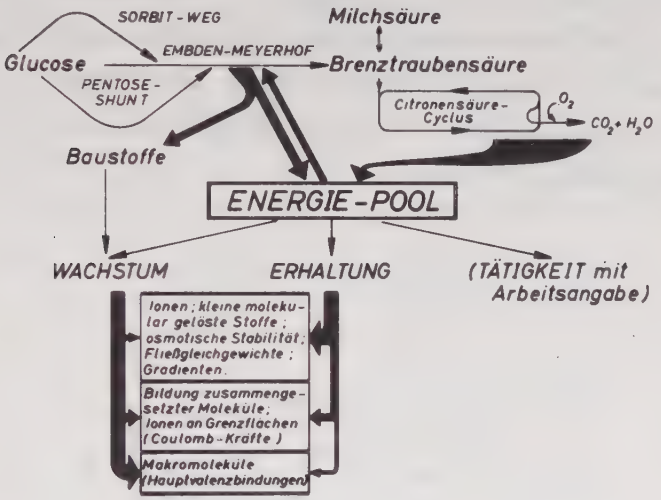


Abb. 1: Beziehungen zwischen exergonischen und endergonischen Reaktionen des Energiestoffwechsels (nach HOCKWIN, 1971)

2.1.3.1 Kohlenhydrate

Hauptsubstrat für den Kohlenhydrat-Abbau ist die Glucose. Wie in anderen Geweben läuft dieser Abbau im Embden-Meyerhof-Weg, Hexosemonophosphat-Shunt sowie Citratcyclus mit Atmungs-

kettenphosphorylierung ab (Abb.2). Eine spezielle Rolle im Linsenstoffwechsel spielen der Sorbitweg und der α-Glycerophosphatweg (Abb.3) (KINOSHITA, 1965a).

Der quantitative Anteil der einzelnen Stoffwechselwege an der Gesamtenergiebereitstellung in der Linse ist noch nicht exakt erforscht; es wird eine sich den verschiedenen Anforderungen anpassende Veränderung im Anteil der einzelnen Energielieferanten diskutiert (HOCKWIN, 1964). Nach HOCKWIN et al. (1971) stammen bis zu 21 % der Energiebereitstellung aus dem aeroben Abbau von Glucose.

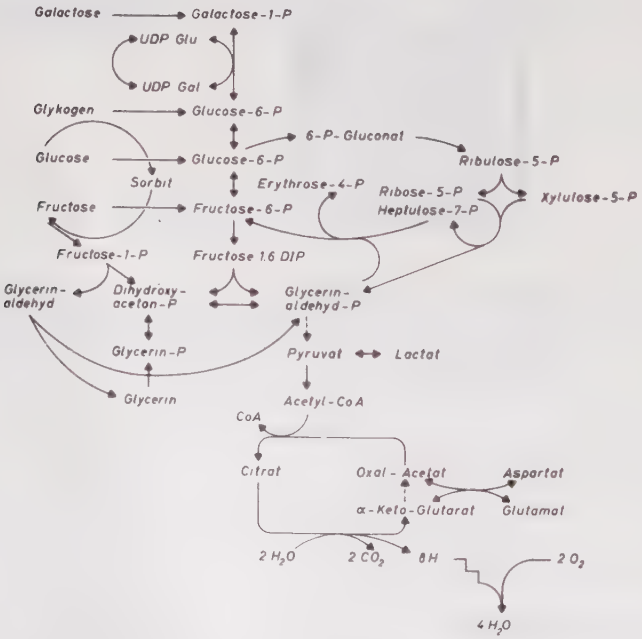


Abb. 2: Schema des Kohlenhydratabbaus (aus HOCKWIN, 1971)

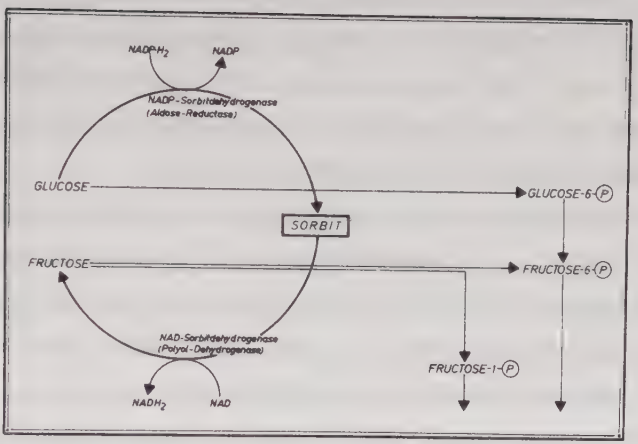


Abb. 3: Glucoseabbau über den Sorbitweg (aus KOCH et al., 1972)

2.1.3.2 Proteine

Die Linse hat einen Eiweißanteil von etwa 35 %. Durch Unterscheidung nach Wasserlöslichkeit und Fällbarkeit lassen sich verschiedene Eiweißfraktionen, wie das wasserlösliche α-, β- und γ-Kristallin und das unlösliche Albuminoid nachweisen. Durch feinere Trennungsmethoden wie Elektrophorese und "isoelectric focussing" sind ca. 15 verschiedene Eiweißkörper nachweisbar.

In der jungen Linse liegt das Eiweiß hauptsächlich in der Form der Kristalline vor. Mit zunehmendem Linsegewicht beim Altern nimmt der Gesamt-Proteingehalt der Linse zu, und der

relative Anteil der Albuminoids wird größer. Hier wird eine Umwandlung von α- oder β-Kristallin in Albuminoid diskutiert. HOCKWIN et al. (1958) unterscheiden zwischen "physiologischem" Albuminoid der jungen Linse und "pathologischem" Albuminoid der alternden Linse mit verschiedener Genese.

Weiter ändern sich mit zunehmendem Linsenalter die Enzymaktivitäten und die Zusammensetzung der Aminosäuren. Die im Linsenstoffwechsel benötigten Aminosäuren werden durch aktiven Transport aus dem Kammerwasser aufgenommen und in der Linse ab- oder umgebaut. Darüber hinaus können nicht essentielle Aminosäuren in der Linse direkt synthetisiert werden. Die für den Proteinstoffwechsel benötigte Energie wird in Form von ATP aus dem Kohlenhydratstoffwechsel bereitgestellt. Der Endabbau des Linsenproteins erfolgt zu CO_2, H_2O und Harnstoff bzw. nur bis zu den Aminosäuren, die dann an das Kammerwasser abgegeben werden.

2.1.3.3 Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

In der Linse ist die Elektrolytkonzentration der Rinde höher als die des Kerns, wobei ein insgesamt hoher Kaliumspiegel der Linse gegenüber anderen Augenanteilen bemerkenswert ist.

Am Linsenepithel finden aktive Transportvorgänge wie Kaliumaufnahme und Natriumausscheidung statt. Im Alter nehmen die Natrium- und Chloridkonzentrationen zu, die Kaliumkonzentration nimmt ab.

Weiter befinden sich in der Linse Calcium-, und in geringen Mengen Magnesium-Ionen sowie an Anionen hauptsächlich Sulfat, Phosphat und Chlorid.

Der Wassergehalt der Linse beträgt ca. 65 %. Die Regulation von Wasser- und Ionengleichgewicht geschieht durch Konzentrationsunterschiede der Elektrolyte zwischen Linse einerseits und Kammerwasser bzw. Glaskörper andererseits. Durch selektive Permeabilität und aktiven Transport der Zellmembranen werden Konzentrationsgradienten aufgebaut, und es bildet sich ein bestimmter Quellungszustand der Linse, welcher die Voraussetzung für die Durchsichtigkeit und für den physiologischen Ablauf des Linsenstoffwechsels ist.

2.1.4 Die Katarakt

Als Erkrankungen der Linse kommen Trübungen oder Lage- bzw. Formveränderungen in Betracht, wobei die Trübungen der Linse, die sogenannten Katarakte, die wichtigsten und häufigsten Erkrankungen sind.

2.1.4.1 Morphologie und Kataraktformen

Der getrübte Bereich kann sich über einen Teil oder auch über die gesamte Linse erstrecken und wird der Lokalisation entsprechend benannt. So unterschiedet man Kern-, Rinden- oder

Schichtstare, und vordere oder hintere subcapsuläre Trübungen. Bei einer Trübung der gesamten Linsenmasse spricht man von einer Cataracta totalis.

Linsentrübungen können angeboren oder erworben sein. Bei den angeborenen Katarakten unterscheidet man die selteneren kongenitalen Formen der Trübung, die vererbt werden, von den konnatalen Formen, die durch eine intrauterine Schädigung der embryonalen Linse, z.B. durch eine Rubeolen- oder Varizellen-Infektion der Mutter, hervorgerufen werden.

Bei den im Laufe des Lebens erworbenen Kataraktformen sind die verschiedensten auslösenden Faktoren bekannt, wobei die Auslösemechanismen nur bei wenigen Trübungsarten vollständig erforscht sind.

Die wichtigste der erworbenen Trübungsformen ist die Cataracta senilis. Diese Kataraktform beginnt im höheren Alter in Form einer Cataracta corticalis mit Wasserspalten, speichenförmigen oder keilförmigen Trübungen, in Form einer hinteren Schalentrübung oder einer Kerntrübung und kann sich bis zur Cataracta totalis weiterentwickeln. Über die Genese dieser Katarakt gibt es bisher keine ausreichende Erklärung, jedoch wird ein Zusammenhang mit der sinkenden Stoffwechselumsatzrate im Alter angegeben (HOCKWIN, 1971).

Ferner treten bei Stoffwechselerkrankungen Linsentrübungen auf, wie z.B. die Cataracta diabetica vera, die als subcapsuläre Trübung beginnt und sich relativ akut bis zur totalen Katarakt entwickeln kann, oder die Cataracta tetanica (genauer Hypocalcämiekatarakt), die mit subcapsulären, streifenförmigen Trübungen beginnt und zur Schichttrübung führt.

Bei Augenleiden, wie z.B. bei chronischer Iridocyclitis oder länger bestehender Netzhautablösung können Katarakte entstehen, die als Cataracta complicata bezeichnet werden.

Seltener treten Katarakte bei Allgemeinleiden wie der Dystrophia myotonica oder bei chronischer Neurodermitis auf.

Ein weiterer auslösender Faktor für die Kataraktentwicklung sind Traumen, wie z.B. Prellungen des Bulbus, die zur Ausbildung der sogenannten traumatischen Spätrosette unter der vorderen oder hinteren Kapsel führen, oder die Perforation der Linsenkapsel mit anschließender Quellung des Linsenproteins durch eindringendes Kammerwasser. Beide Kataraktformen werden als Cataracta traumatica bezeichnet.

Auch Strahleneinwirkungen verschiedenster Art können Linsentrübungen hervorrufen. So findet sich nach Anwendung ionisierender Strahlen eine zunächst hintere Rindentrübung, die sich bis zur totalen Katarakt entwickeln kann. Bei Kataraktauslösung im Experiment haben ionisierende Strahlen wegen ihrer guten Dosierbarkeit als schädigender Faktor eine gewisse Bedeutung erlangt.

Eine hintere Rindentrübung wird ebenfalls durch Infrarotstrahlen hervorgerufen (Feuer- oder Glasbläserstar).

Nach Starkstromverletzungen oder Blitzschlag entsteht die sogenannte Cataracta electrica, die von einer primären Schädigung des Linsenepithels ausgeht.

Von großer Bedeutung sind die nach Gabe bestimmter Pharmaka klinisch oder experimentell beobachteten Linsentrübungen. So wurden klinisch Katarakte nach Applikation von Chlorpromazin, Dinitrophenol oder Triparanol beobachtet. Im Tierexperiment

lassen sich Katarakte z.B. durch Myleran oder Naphthalin erzeugen.

2.1.4.2 Pathogenese

Bei der Frage nach der Pathogenese der Katarakt wird versucht, die Änderungen im Linsenstoffwechsel zu erforschen, die den Vorgängen bei der Trübungsentstehung, wie z.B. Dehydratation oder Änderung der Linsenpermeabilität, zugrunde liegen.

So sind bei einer entstehenden Katarakt Änderungen im Energie- und Substratstoffwechsel, im Wasser- und Elektrolythaushalt sowie in den Syntheseleistungen der Linse festzustellen.

Die Mechanismen und Theorien der Kataraktgenese sind, soweit bekannt, ausführlich bei GRAEBE (1970) abgehandelt worden. Im folgenden soll nur auf 2 Kataraktformen, nämlich die Galactosekatarakt und die Corticosteroidkatarakt, detailliert eingegangen werden, da diese Kataraktformen und ihre Entwicklung für die Problemstellung (vgl. 1) dieser Arbeit von Bedeutung sind.

2.2 Galactose und Katarakt

2.2.1 Galactosämie beim Menschen

2.2.1.1 Klinik

Die menschliche Galactosämie ist eine erbliche Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang. Durch die angeborene Stoffwechselstörung, die meist auf dem Fehlen der Galactose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase beruht, sammeln sich hohe Konzentrationen von Galactose-1-Phosphat, freier Galactose und Dulcit an (vgl. 2.2.3.1), die hauptsächlich auf Leber, Gehirn, Nieren und Augenlinse wirken.

Nach Beginn der Galactosezufuhr durch Milchernährung (Lactose = Galactose + Glucose) entwickelt sich beim Säugling ein charakteristisches Krankheitsbild, das mit Durchfall, Gewichtsabnahme, Erbrechen, Hepatosplenomegalie, Ikterus sowie Ascites einhergeht und zu Galactosämie, Galactosurie, Proteinurie und Aminoacidurie sowie zum Auftreten einer Katarakt und cerebralen Krämpfen führen kann. In schweren Verlaufsformen endet die Krankheit ohne Behandlung hauptsächlich wegen der Leberschädigung tödlich, während in leichteren Fällen als Spätfolgen Wachstumsstörungen, Zahnmißbildungen sowie geistige Defekte auftreten.

Nach Diagnose der Erkrankung durch Nachweis des Transferasemangels in den Erythrocyten und der Anhäufung von Galactose-1-Phosphat im Serum besteht die Therapie in sofortiger Gabe von Galactose-freier Diät. Diese Diät führt in kurzer Zeit zum

Rückgang der oben beschriebenen Krankheitsbilder und muß über Jahre hinweg strikt eingehalten werden. Im höheren Alter entwickelt sich eine größere Toleranz gegenüber exogen zugeführter Galactose.

2.2.1.2 Stoffwechsel der Galactose

Vor der Beschreibung des gestörten Galactosestoffwechsels, der unter 2.2.3 ausführlich auch an experimentellen Befunden erläutert werden soll, wird nun kurz auf den normalen Stoffwechsel der Galactose beim Menschen eingegangen (Abb.4).

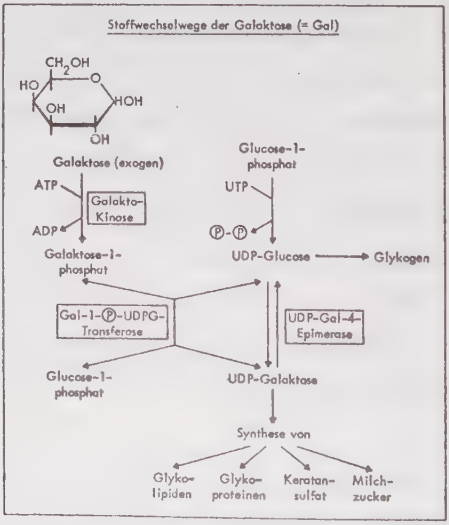


Abb. 4: Galactosestoffwechsel (nach BUDDECKE, 1971)

Galactose kommt in der Natur selten in freier Form vor, jedoch ist sie in glykosidischer Bindung als Bestandteil des Milchzuckers, der Cerebroside, der Ganglioside und der Glykoproteine verbreitet. Die exogene Zufuhr von Galactose geschieht hauptsächlich in Form von Milchzucker, also in β-glykosidischer Bindung mit Glucose. Sie wird in der Leber durch eine Galactokinase unter Mitwirkung von ATP in Galactose-1-Phosphat überführt. Das Galactose-1-Phosphat geht mit UDP-Glucose eine Transglykosidierungsreaktion ein, bei der ein Austausch von Glucose gegen Galactose erfolgt und UDP-Galactose sowie Glucose-1-Phosphat entstehen. Die umgekehrte Reaktion dient beim Galactoseabbau auch der Regeneration von UDP-Glucose aus UDP-Galactose. Darüber hinaus findet auch bei völlig Galactose-freier Ernährung eine endogene Galactosesynthese statt, die über eine Umwandlung von UDP-Glucose in UDP-Galactose in Form einer Epimerasereaktion verläuft. Intermediär entsteht bei dieser Epimerisierung ein 4-Ketozucker, der durch nachfolgende Reduktion Galactose ergibt.

Bei der kongenitalen Galactosämie kann wegen des schon oben erwähnten Fehlens der Galactose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase die exogen zugeführte Galactose nicht verwertet werden, während die endogene Galactosesynthese nicht gestört ist. In seltenen Fällen der Literatur (z.B. GITZELMANN, 1965) konnte auch bei Fehlen der Galactokinase eine Galactosämie mit Katarakten nachgewiesen werden.

2.2.1.3 Galactosämie und Katarakt

Entwickelt sich als Folge der Galactosämie eine Katarakt, womit in 70 - 80 % aller Galactosämiefälle gerechnet werden muß, ist diese Katarakt ca. 4 Wochen post partum in Form eines Schicht- oder Lamellenstars zu diagnostizieren. So beschreiben WILSON & DONNELL (1958) den Verlauf der Kataraktentwicklung bei 12 Patienten, die über einen Zeitraum von 6 Monaten bis zu 9 Jahren beobachtet wurden. Bei 4 Patienten traten keine Linsentrübungen auf, während sich bei den anderen 8 Patienten im Zeitraum von 6 Wochen bis 13 Monaten eine Katarakt entwickelte, die trotz eingeleiteter Therapie nicht reversibel war.

Demgegenüber wird von mehreren Autoren (z.B. BRUCK & RAPOPORT, 1945; REITTER & LASKY, 1952) eine Rückbildung leichter Kataraktformen bei sofort einsetzender Gabe von Galactosefreier Diät beschrieben. Allgemein gesehen wird die Prognose in bezug auf Reversibilität der Katarakt mit dem Auftreten nach dem 3. Lebensmonat zunehmend ungünstiger.

Während die menschliche Galactosämie und die damit meist verbundene Galactosekatarakt relativ selten ist, auf etwa 20.000 Geburten kommt eine Galactosämieerkrankung, hat die im Experiment erzeugte Galactosekatarakt eine große Bedeutung für die experimentelle Linsenforschung erlangt. So wurde zum Beispiel an Hand dieser Kataraktform versucht, die Pathogenese von Linsentrübungen oder ihre medikamentöse Beeinflußbarkeit zu erforschen. Weiter dient die experimentell erzeugte Galactosekatarakt oft als überschwellige Noxe im Zusammenhang mit dem Problem der noch zu besprechenden Additionskatarakte.

2.2.2 Experimentelle Galactosekatarakt

2.2.2.1 Versuchsbedingungen

YUDKIN & ARNOLD (1935) wiesen als erste auf die Galactose als den eigentlich kataraktogenen Bestandteil der Lactosediät hin. Eine Diät mit einem Galactoseanteil von mehr als 30 % des Trockengewichts führte bei Ratten zu einem der menschlichen Galactosämie ähnlichen Krankheitsbild. Die Blutgalactosekonzentration stieg an, es traten Galactosurie sowie Polyurie auf, die Leber war vergrößert, die tubuläre Nierenfunktion gestört: es wurden vermehrt Aminosäuren sowie Peptide und Elektrolyte ausgeschieden. Dazu war die Entwicklung einer Katarakt zu beobachten.

Die zusätzliche Bedeutung des Protein- und Lipoidgehaltes im Futter bei der experimentellen Erzeugung einer Galactosekatarakt stellten PATTERSON et al. (1965) fest: so war die Zeit bis zum Auftreten einer Linsentrübung bei Ratten, die mit einer 35 %igen Galactosediät gefüttert wurden, mehr als doppelt so lang, wenn dem Futter vermehrt Proteine und Lipoide zugesetzt wurden, während bei Eiweißmangeldiät schon bei einem 15 %igen Galactoseanteil Katarakte auftraten.

Im allgemeinen wird heute im Tierexperiment eine 40 %ige Galactosediät verwendet, da auch bei höherem Galactoseanteil die Entstehung einer Katarakt nicht beschleunigt wird.

Eine längerdauernde Galactoseapplikation führt schließlich aufgrund der systemischen Wirkung einer Galactoseintoxikation zum Tod der Versuchstiere, wobei die Galactosetoleranz bei Ka-

ninchen oder Meerschweinchen höher als bei Ratten liegt (MITCHELL et al., 1934).

Die Umsatzkapazität exogen zugeführter Galactose ist für die verschiedenen Säugetierarten konstant, bei jungen Tieren liegt sie im allgemeinen höher. Die Galactose wird im Dünndarm über den gleichen Transportmechanismus wie Glucose selektiv resorbiert. Bei höheren Belastungen liegt die Umsatzkapazität für Galactose bedeutend niedriger als für andere Zucker, wie z.B. für Glucose oder Fructose. So sterben Ratten bereits nach ca. 4 Tagen, wenn man ihnen nur Galactose zur kalorischen Auswertung anbietet, während die Überlebenszeit bei Glucose- oder Fructosediät ca. 30 Tage beträgt. Der Grund hierfür ist nicht nur in der hohen Toxizität der Galactose, sondern auch in der geringeren Verwertbarkeit zu suchen (vgl. 2.2.3).

2.2.2.2 Versuchsergebnisse

Bei der Untersuchung der durch die oben beschriebene Galactosediät bei Ratten erzeugten Linsentrübungen ergibt sich folgendes Bild: zunächst bilden sich subcapsuläre Vakuolen in der prääquatoriellen Rindenzone durch blasige Auftreibungen der Linsenfasern. Darauf kommt es zum Verschwinden der intracellulären Filamente und zur Schwellung und Ruptur der Linsenfasern, wobei das Linsenepithel unverändert bleibt. Im weiteren Verlauf fließen die Vakuolen zusammen, die Ausbreitung der Trübung erfolgt über die gesamte vordere Linsenfläche, und es entsteht eine dichte Trübung.

Interessant ist, daß neugeborene Ratten, deren Mutter mit einer Galactosediät ernährt worden war, eine konnatale Kataraktform erkennen lassen, die der an Galactosämie erkrankter Säuglinge ähnlich ist (SPATZ & SEGAL, 1965).

2.2.3 Linsenstoffwechsel bei exogener Galactosezufuhr im Experiment

2.2.3.1 Kohlenhydrate

Durch die exogene Galactosezufuhr entstehen in der Linse hohe Konzentrationen an Galactose-1-Phosphat und freier Galactose. Das Galactose-1-Phosphat ist nicht als eigentliche Kataraktnoxe zu betrachten. So beschreibt GITZELMANN (1965) (s.auch 2.2.1.2) als erster einen Fall von Galactosämie, bei dem trotz Defektes der Galactokinase und damit fehlender Galactose-1-Phosphatbildung eine typische Galactosekatarakt auftrat.

In bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Linse wurde von LERMAN (1959) eine Beeinträchtigung des Glucosestoffwechsels durch die hohe Galactose-1-Phosphat Konzentration und damit eine Verminderung der Energiebereitstellung in Form von ATP diskutiert (vgl. SIPPEL, 1966b).

Als auslösender Faktor für die Entwicklung von Linsentrübungen ist die hohe Konzentration an freier Galactose anzusehen, die zur Bildung von Dulcit, der Zuckeralkoholform der

Galactose, führt (Abb.5).

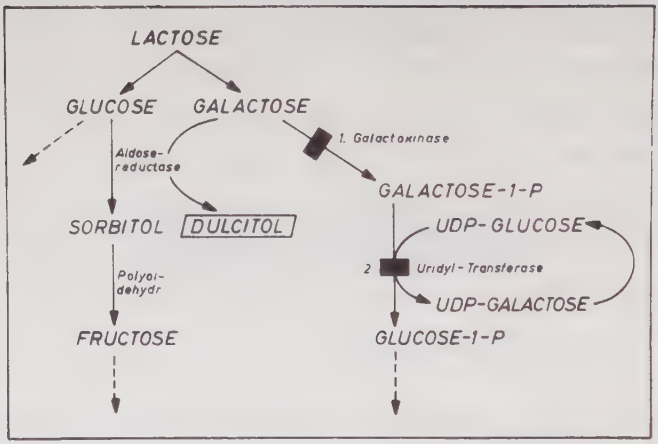


Abb. 5: Galactoseabbau bei Galactosämie (nach KOCH & HOCKWIN, 1973)

In der Linse sind besonders günstige Voraussetzungen für die Produktion und Akkumulation von Dulcit gegeben (KINOSHITA, 1965b): zunächst führt die relativ geringe Aktivität der Galactokinase in der Linse zu einem Anstieg der freien Galactose. Eine hohe Galactosekonzentration ist ihrerseits Voraussetzung für den Umsatz der Galactose in Dulcit durch das Enzym Aldosereduktase (vgl. 2.1.3.1). Diese Reaktion wird zusätzlich durch die hohe Aktivität des Hexosemonophosphat-Shunts in der Linse und damit der Bereitstellung des Coenzyms $NADPH_2$ gefördert.

Weiterhin ist Dulcit, im Gegensatz zu anderen Zuckeralkoholen kein geeignetes Substrat für die Polyol-Dehydrogenase und

kann also nicht weiter im Sorbitweg abgebaut werden.

Ein weiterer Faktor ist die geringe Permeabilität der Linsenkapsel für Zuckeralkohole.

Da also Dulcit weder die Linse verlassen kann, noch weiter abgebaut wird, führt die ständige Neubildung bei exogener Galactosezufuhr zu hohen Konzentrationen an Dulcit in den Linsenfasern. Diese Dulcitanhäufung hat nun eine Änderung des osmotischen Gleichgewichts der Linse zur Folge: die Linsenfasern

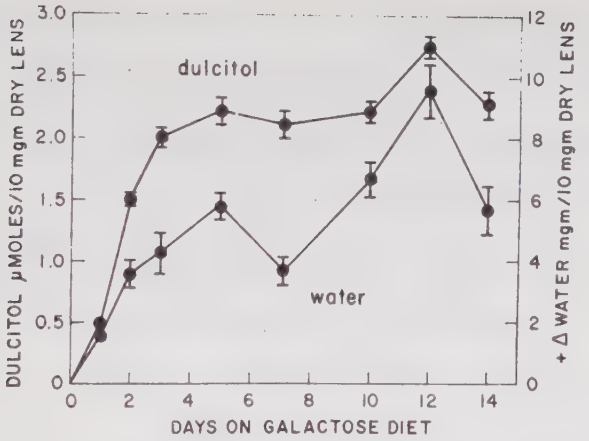


Abb. 6: Dulcit- und Wasseranstieg in den Linsen Galactose-gefütterter Ratten (nach KINOSHITA, 1965b)

werden hypertonisch, es folgen Wassereinstrom und Hydrops und schließlich platzen die Linsenfasern (FRIEDENWALD & RYTEL, 1955; VAN HEYNINGEN, 1959; KINOSHITA, 1965b) (Abb.6).

2.2.3.2 Proteine und Elektrolyte

Mit Beginn der Galactosefütterung nimmt die Gesamt-Proteinkonzentration der Linse durch Störung der Eiweißsynthese ab. Die primäre Ursache hierfür ist nicht in der Dulcitanhäufung bzw. in osmotischen Änderungen zu sehen (NORDMANN, 1965), sondern in Aufspaltung der Linseneiweiße in kleinere Proteinfraktionen einerseits und in der Änderung der Löslichkeit durch Aggregatbildung andererseits. So beschrieben DISCHE et al. (1956, 1959) die Aufspaltung des α-Kristallins in ca. 40 elementare Proteineinheiten durch Zerstörung von H^+-Bindungen.

Weiterhin wird durch den Hydrops der Linsenfasern (s.auch 2.2.3.1) der Aminosäurentransportmechanismus der Linse gestört (KINOSHITA, 1965b): mit zunehmendem Wassereinstrom nimmt die Aminosäurenkonzentration der Linse ab.

Schon nach 3 Tagen Galactosediät wird die Synthese von löslichen Linsenproteinen um 60 - 100 % gehemmt. Im weiteren Verlauf der Linsenschädigung erfolgt zunächst eine relative, nach Eintreten der Kerntrübung eine absolute Zunahme des unlöslichen Albuminoids (vgl. 2.1.3.2), während der Gesamt-Proteingehalt der Linse mit zunehmender Kataraktentwicklung abnimmt (SIPPEL, 1966a; CAIRD et al., 1968).

Die Störungen im Elektrolythaushalt der Linse beruhen hauptsächlich auf einer Störung der Kationenpumpe, die in späteren Kataraktstadien völlig versagt. Durch den Anstieg der Dulcitkonzentration und der damit verbundenen Änderung des osmotischen Gleichgewichts kommt es zu einer Zunahme der Linsenpermeabilität für Kationen, mit der der aktive Transportmecha-

nismus der Linse nicht Schritt halten kann. Als Folge nimmt die Na-Konzentration zu und die K-Konzentration sinkt. In späteren Kataraktstadien findet dann ein massiver Einstrom von Na und Cl statt. So werden durch diese Mechanismen im Endstadium der Galactosekatarakt zusätzliche osmotische Veränderungen hervorgerufen (KINOSHITA et al., 1968).

2.2.3.3 Altersabhängigkeit

Über eine Altersabhängigkeit der Kataraktentwicklung bei Galactosediät ist verschiedentlich berichtet worden (YUDKIN & ARNOLD, 1935). Im Alter nimmt die Aktivität des Hexosemonophosphat-Shunts und in geringerem Maße die des Embden-Meyerhoff-Weges ab. Damit verbunden ist eine Abnahme des freien $NADPH_2$ und somit eine Aktivitätsminderung der Aldosereduktase. So ist auch die Bildungsmöglichkeit der freien Zuckeralkohole eingeschränkt, was die Kataraktentwicklung bei älteren Tieren verlangsamt.

Bei der alten Linse ist also die Wirkung der Galactose über den Weg der direkten Oxidation wie auch über den Polyol-Weg eingeschränkt. Darüber hinaus ändert sich mit wachsendem Linsenalter die Zusammensetzung der wasserlöslichen Proteinanteile (HOCKWIN et al., 1963).

2.2.4 Stadieneinteilung der Galactosekatarakt

Unter Zugrundelegung der unter 2.2.3.1 und 2.2.3.2 beschriebenen Stoffwechselvorgänge hat nun KINOSHITA (1965b) eine Stadieneinteilung der Galactosekatarakt vorgenommen (Abb. 7a): im Stadium I ("pre vacuole stage") besteht ein Hydrops der Linsenfasern. Im Stadium II ("initial vacuolar stage") finden sich im Äquatorbereich interfibrilläre Ansammlungen von

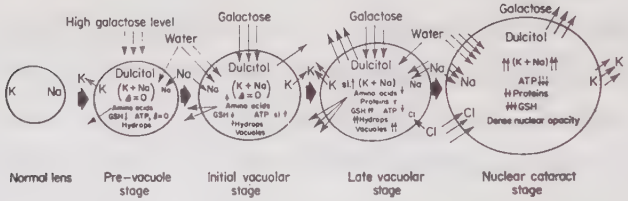


Abb. 7a: Entwicklung der Galactosekatarakt junger Ratten (nach KINOSHITA, 1965b)

Flüssigkeitsvakuolen. Im Stadium III ("late vacuolar stage") zerreißen die Linsenfasern, die Vakuolen konfluieren, die Spalten der geschädigten Fasern füllen sich mit gefälltem Eiweiß. Die Ausbreitung der Trübung erfolgt über die gesamte Rinde. Anschließend kommt es durch Störung der Kapselpermeabilität zum Verlust von Proteinen und Glutathion und zu einer Beeinträchtigung des Konzentrationsvermögens für Aminosäuren sowie zum Zusammenbrechen des Elektrolytstoffwechsels. Das Stadium IV ("nuclear cataract stage") ist gekennzeichnet durch

hohe Natrium- und Chloridkonzentrationen sowie niedrige Kaliumkonzentration. Dazu findet jetzt ein Ausstrom von Dulcit aus der Linse statt, und die gesamte Linse trübt sich.

Der Wassergehalt der getrübten Linse ist als Folge der Dulcitakkumulation im Stadium II um 25 - 30 %, im Stadium III um ca. 50 % und im Stadium IV um 300 - 400 % erhöht (KINOSHITA & MEROLA, 1964).

Eine weitere - rein morphologische - Stadieneinteilung der Kataraktentwicklung stammt von SIPPEL (1966a) (Abb.7b). Sie

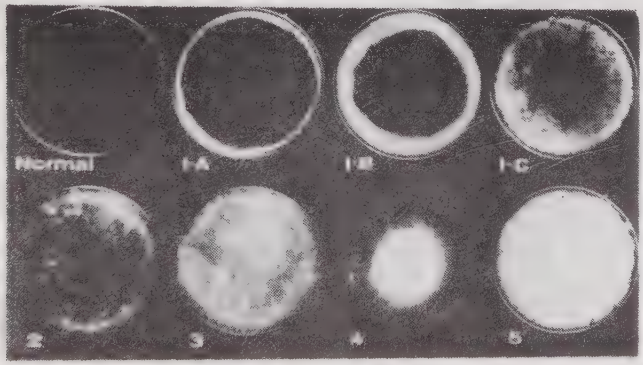


Abb. 7b: Entwicklung der Galactosekatarakt junger Ratten (nach SIPPEL, 1966a)

beruht auf einer Einteilung von COTLIER (1962):

I·A: erstes Auftreten eines Trübungsbandes am Linsenäquator

I·B: Vakuolisierung von 1/3 der vorderen Rinde

I·C: Vakuolisierung von 2/3 der vorderen Rinde

2 : Abschluß der Vakuolenphase, Vergrößerung der Konfluenz der Vakuolen, die Rinde ist mit Flüssigkeit durchsetzt und erscheint klar

3 : diffuse Opaleszenz

4 : Kerntrübung

5 : Cataracta totalis

2.3 Corticosteroide und Katarakt

Mit dem zunehmenden therapeutischen Einsatz von Corticosteroiden und ihren synthetischen Derivaten zeigte sich bald bei dieser Medikamentengruppe als eine von vielen Nebenwirkungen die Entwicklung von Linsentrübungen. So beschrieben BLACK et al. (1960) zum ersten Mal das Auftreten von Katarakten bei einem größeren Patientenkollektiv, das mit Corticosteroiden behandelt worden war (s.auch 2.3.2.2).

Bevor diese Zusammenhänge näher erläutert werden, sollen einige Bemerkungen allgemeiner Art über die Corticosteroide sowie ihre Biochemie und Pharmakologie eingefügt werden.

2.3.1 Corticosteroide

2.3.1.1 Nebennierenrinde und NNR-Hormone

Im Gegensatz zum ektodermal entstandenen Nebennierenmark gehört die mesodermal angelegte Nebennierenrinde (NNR) zu den absolut lebenswichtigen Organen des Säugetiers.

Im histologischen Aufbau der NNR werden von außen nach innen drei Schichten unterschieden: Zona glomerulosa, als Produktionsstätte der Mineralocorticoide, Zona fasciculata (Glucocorticoide) sowie Zona reticularis (Androgene). In der Zona fasciculata und der Zona reticularis finden sich zahlreiche Lipoideinschlüsse als Zeichen der Hormonbildung. Die Steuerung der NNR-Sekretion erfolgt über einen Regelkreismechanismus durch den Hypophysenvorderlappen. Die Hormone des NNR gehören als Steroide zur Stoffklasse der Lipide und leiten sich von der gemeinsamen Grundstruktur des Sterankörpers, eines alizyklischen, gesättigten Kohlenwasserstoffes ab.

2.3.1.2 Biosynthese und Stoffwechselwirkungen

Ausgangspunkt der Corticosteroidsynthese ist das Cholesterin. Dieses wird aus dem physiologischen "aktiven" Isopren über β-Hydroxy-β-methyl-glutaryl-CoA und Mevalonsäure mit anschließender Zyklisierung zum teilhydrierten Ringsystem unter Anwesenheit von Sauerstoff synthetisiert.

Die tägliche Cholesterinsyntheserate beträgt beim Menschen in Abhängigkeit von exogener Zufuhr 5 - 8 g, wobei die Leber ca. 1 g synthetisiert. Im menschlichen Organismus beträgt die Cholesteringesamtmenge zwischen 150 und 180 g, die Serumkonzentration je nach Tageszeit zwischen 150 und 200 mg/100 ml.

In der Nebennierenrinde, wie auch in Ovar und Testes, ist ein Enzymsystem vorhanden, das Cholesterin in Progesteron umwandelt, einer zentralen Substanz der Biosynthesekette der NNR-Hormone. Die NNR-Hormone entstehen aus Progesteron dadurch, daß durch spezifische Hydroxylasen eine Hydroxylierung des Sterangerüstes an den C-Atomen 11, 17, 18 und 21 stattfindet (Abb.8).

Nach ihrer Hauptwirkung unterscheidet man die Mineralocorticoide Aldosteron, Desoxycortisol und Desoxycorticosteron von den Glucocorticoiden Cortisol (Hydrocortison), Cortison und 11-Dehydrocorticosteron. Allerdings haben auch die Mineralocorticoide eine gewisse Glucocorticoidwirkung und umgekehrt.

Die Produktionsrate der NNR-Hormone unterliegt einem tageszeitlichen Rhythmus. Sie beträgt für Cortisol 10 - 20 mg/24 h, für Corticosteron 3,0 mg/24 h sowie für Aldosteron 0,3 mg/24 h. Die entsprechenden Plasmakonzentrationen betragen für Cortisol 5 - 25 µg/100 ml, für Corticosteron 1,0 µg/100 ml und für Aldosteron 0,05 µg/100 ml.

Im Blut sind die NNR-Hormone zu 80 % an das α-Globulin Transcortin sowie zu 10 % an die Oberfläche der Erythrocyten gebunden. Nur die restlichen 10 % liegen in freier Form vor und sind hormonell wirksam. Die Halbwertszeit der freien NNR-Hormone beträgt 80 - 150 min.

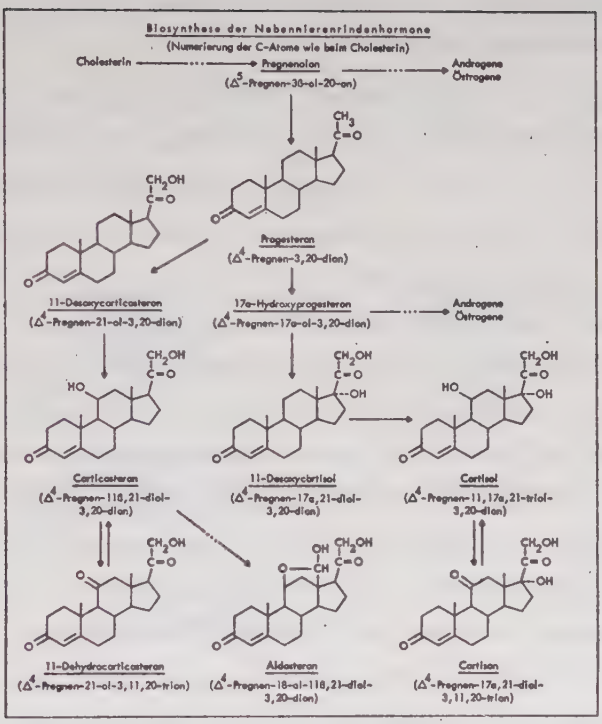


Abb. 8: Biosynthese der NNR-Hormone (aus BUDDECKE, 1971)

Hormone entfalten grundsätzlich über 3 verschiedene Mechanismen ihre allgemeinen Stoffwechselwirkungen:

1. Permeabilitätsänderung der Zell- oder auch Mitochondrienmembran, welche zu Änderungen des Zellvolumens und des Verhältnisses von Zellraum zu extrazellulärem Raum führt.
2. Änderung der Aktivität von Enzymen und damit der Gleichgewichtslage von Stoffwechselwegen.

3. Änderung der Syntheserate von m-RNA und damit der Proteinbiosynthese.

Die Hormone der NNR haben im einzelnen folgende Wirkungen: die Glucocorticoide führen zu einer Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut sowie zum Anstieg der freien Aminosäuren durch die Aktivierung von Aminosäuren-abbauenden Enzymen in der Leber. Eine Erhöhung der Stickstoffausscheidung führt dabei zu einer negativen Stickstoffbilanz und zu einem Anstieg der Harnstoffkonzentration im Blut. Dazu wird die Biosynthese von Proteinen gehemmt und der Abbau von Proteinen in peripheren Organen gefördert. Weiterhin nimmt die Glucosetoleranz ab, und der Glykogengehalt der Leber steigt durch die Aktivierung der Fructose-1,6-Diphosphatase an. Ebenso nimmt die Konzentration an freien Fettsäuren im Blut zu, und durch Mobilisierung der Lipiddepots kommt es zur Bildung von Ketonkörpern.

Die Glucocorticoide beeinflussen also hauptsächlich den Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel, wobei sie eine unterschiedliche Wirkung auf Leber und periphere Organe entfalten. Bilanzmäßig erfolgt eine Neubildung von Glykogen aus Proteinen. Darüber hinaus ist die Glucoseutilisation in den peripheren Organen gehemmt, was zu einem Steroiddiabetes führen kann (Abb.9).

Die Mineralocorticoide bewirken eine erhöhte Natrium und H_2O Retention sowie eine vermehrte Kaliumausscheidung der Zelle, wirken also der "Natriumpumpe" entgegen.

Aus diesen Stoffwechselwirkungen lassen sich die Krankheitsbilder bei Über- bzw. Unterproduktion der NNR-Hormone zwanglos erklären:

So führt zum Beispiel eine Überproduktion an Glucocorticoiden (Cushing-Syndrom) zu Steroiddiabetes, Osteoporose, Muskelschwund usw. oder eine Überproduktion an Mineralocorticoiden (Conn-Syndrom) unter anderem zu einer Hypokalzämie durch erhöhte Kaliumausscheidung.

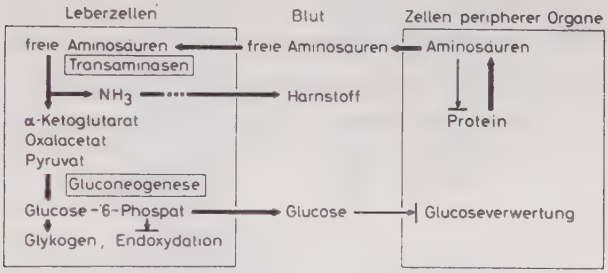


Abb. 9: Stoffwechselwirkungen der Glucocorticoide (nach BUDDECKE, 1971)

Die Ausscheidung der Corticosteroide erfolgt nach Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat in der Leber. Die Konjugationsprodukte der Glucocorticoide, als 17-Hydroxysteroide bezeichnet, sowie die der Mineralocorticoide, die sogenannten 17-Ketosteroide, werden zu 70 % über den Urin, zu 20 % über die Faeces und zu 10 % über die Haut ausgeschieden.

Die Steuerung der Glucocorticoidsekretion erfolgt durch einen Regelkreis über Hypothalamus und Hypophyse mit ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), einem Proteohormon aus 39 unverzweigten Aminosäuren, und dem ACTH-Releasing-Factor. Die Regulation der Aldosteronausschüttung geschieht hauptsächlich durch den Renin-Angiotensin-I- und -II-Mechanismus (Abb.10).

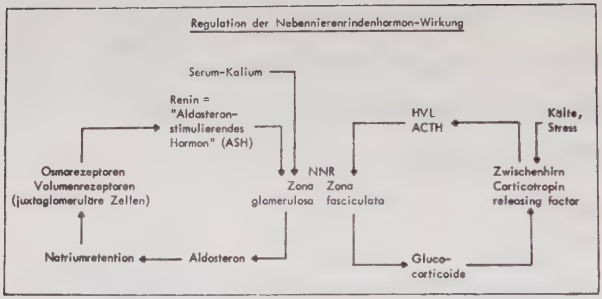


Abb. 10: Regulation der Nebennierenrindenhormone (nach BUDDECKE, 1971)

2.3.1.3 Pharmakologie und Anwendungsmöglichkeiten

Wie schon erwähnt, gehören die Gluco- und Mineralocorticoide ebenso wie die Sexualhormone (Androgene, Oestrogene und Gestagene) zu den Steroidhormonen. Die synthetischen Corticosteroide entstehen durch Hydroxylierung, Methylierung oder Fluorierung bestimmter C-Atome der physiologischen NNR-Hormone. Hierbei ist von Interesse, daß eine Fluorierung in Stellung 9 eine Verstärkung der mineralocorticoidartigen Wirkung bewirkt, während durch weitere Substitutionen wie z.B. Hydroxylierungen eine Abschwächung dieses Effektes und eine Erhöhung der glucocorticoidartigen Wirkung auftritt. Verschiedene synthetische Derivate entwickeln eine stärkere pharmakologische Wirkung als die physiologischen Substanzen Hydrocortison und Cortison (Tab.1). Im einzelnen haben sie folgende pharmakologische Effekte:

1. Hemmung der Entwicklung des lymphatischen Gewebes.
2. Hemmung von Antigen - Antikörper Reaktionen.
3. Antiphlogistischer, antiallergischer und antirheumatischer Effekt.

COMPOUND	RELATIVE ANTI-INFLAMMATORY POTENCY	RELATIVE SODIUM-RETAINING POTENCY
Hydrocortisone (Cortisol)	1	1
Tetrahydrocortisol	0	0
Prednisolone (Δ^1-Cortisol)	4	0.8
6α-Methylprednisolone	5	0.5
9α-Fluorocortisol	10	125
11-Desoxycortisol	0	0
Cortisone	0.8	0.8
Corticosterone	0.35	15
Triamcinolone (9α-Fluoro-16α-hydroxyprednisolone)	5	0
Paramethasone (6α-Fluoro-16α-methyl-prednisolone)	10	0
Betamethasone (9α-Fluoro-16β-methyl-prednisolone)	25	0
Dexamethasone (9α-Fluoro-16α-methyl-prednisolone)	25	0

Tab. 1: Relative pharmakologische Wirksamkeit verschiedener Corticoide (aus GOODMAN & GILMAN, 1970)

Bei Anwendung sowohl der synthetischen Derivate als auch der physiologischen Substanzen in hohen, pharmakologisch wirksamen Dosen treten Nebenwirkungen durch Einschränkung der Infektabwehr und durch Auftreten eines Cushing-Syndroms auf.

Es lassen sich nun die Indikationen und Kontraindikationen für die therapeutische Anwendung von NNR-Hormonen ableiten: indiziert ist die Gabe dieser Hormone als symptomatische Therapie bei Erkrankungen wie z.B. rheumatischem Fieber, Kolla-

genosen, akuter Gicht, Asthma bronchiale, zur Immunsuppression oder als Substitutionstherapie wie beim Morbus Addison.

Kontraindiziert sind die NNR-Hormone z.B. bei Diabetes, Magen-Darm Ulcera und Hypertonie. Bei der Applikation der NNR-Hormone ist zu beachten, daß deren Produktion einem ausgeprägten tageszeitlichen Rhythmus mit einem Maximum der Plasmakonzentration am frühen Vormittag unterliegt, woraus sich Konsequenzen für Applikationszeitpunkt und Dosierungsintervall ergeben haben. So läßt sich zum Beispiel durch eine alternierende Therapie, das heißt durch eine übertägige morgendliche Applikation die Schwere von Nebenwirkungen dieser Medikamente abmildern.

Die Dosierung beträgt bei einer Langzeitbehandlung mit Corticosteroiden gewöhnlich für Erwachsene 5 - 10 mg Prednison-Äquivalent/die. Weiterhin ist von Bedeutung, daß die Therapie mit Corticosteroiden schrittweise abgesetzt wird, da es sonst wegen der eingetretenen NNR Atrophie zu Schockzuständen kommen kann. Die Restitution der atrophischen NNR erfolgt bei schrittweisem Absetzen durch die Stimulation der ACTH Sekretion in einigen Tagen bis Wochen.

2.3.2 Corticosteroidinduzierte Katarakt

2.3.2.1 Corticosteroidnebenwirkungen am Auge

Eine wesentliche Nebenwirkung der Corticosteroide auf das Auge ist die Erhöhung des Augeninnendruckes und die Beeinflussung der Kammerwasserdynamik (BECKER, 1964b; SPIERS, 1965; COTLIER & BECKER, 1965). Hierbei ist zu erwähnen, daß nach SCHWARTZ (1966) kein Zusammenhang zwischen corticoidbedingter Druckerhöhung und Entwicklung einer Corticosteroidkatarakt besteht.

Unter physiologischen Bedingungen beträgt die Cortisolkonzentration im Kammerwasser ca. 300 mg/100 ml. Diese Konzentration wird durch ACTH-Applikation (LEPRI & MONTANARI, 1954) nur geringfügig erhöht, steigt aber um ein Vielfaches bei lokaler oder systemischer Corticoidapplikation. So beschrieben SHORT et al. (1966) eine um den Faktor 1000 erhöhte Steroidkonzentration im Kammerwasser nach lokaler Anwendung von 0,1 %iger Dexamethasonlösung bei Kaninchen. Die lokale Anwendung von Steroiden am Auge führt zur Resorption und systemischen Auswirkungen (JANES & STILES, 1963; KOCH et al., 1973; WERRY & HOCKWIN, 1973; GANTER & HOCKWIN, 1973).

Hieraus ergibt sich z.B. für den Tierversuch, daß auch bei streng einseitiger lokaler Corticoidapplikation ein Rechts-Links-Vergleich nicht ohne weiteres möglich ist.

Histologisch ist am corticoidbehandelten Auge im Bindegewebe eine Abnahme der Mastzellen und Fibroblasten sowie eine Hemmung der Neubildung von kollagenen Fasern festzustellen.

Die Epithelzellen der Linse zeigen keine Änderung ihrer Mitosetätigkeit (OGLESBY et al., 1961a), allerdings treten im Bereich des hinteren Linsenpols Aggregatbildungen von Schiff-positivem Material als pathologisches Substrat auf.

2.3.2.2 Klinische Untersuchungen zur Corticoidkatarakt

Beim Menschen kommt es häufig bei längerdauernder Corticoidtherapie, sei es lokal oder systemisch, zu einer Trübung der hinteren subcapsulären Linsenanteile im Bereich des Linsenpols (BLACK et al., 1960; OGLESBY et al., 1961b; BECKER, 1964a; WEIKENMEIER, 1974).

SPAETH & VON SALLMANN (1966) berichten zusammenfassend über 693 Patienten, die wegen Asthma (38 %) oder rheumatoider Arthritis (59 %) mit Corticoiden behandelt wurden. In 21 % aller Fälle trat eine hintere subcapsuläre Katarakt auf. Der Prozentsatz der Kataraktentwicklung betrug hierbei bei den Arthritikern 32 % und bei den Asthmatikern nur 3 %. Bei einer Dosierung von mehr als 16 mg Prednisonäquivalent tgl. über eine Zeitspanne bis zu 4 Jahren traten in 75 % aller Fälle Linsentrübungen auf, bei länger als 4 Jahre dauernder Therapie entwickelten sich in fast 100 % der Fälle eine Katarakt. Betrug jedoch die Dosierung unter 10 mg/die traten keine Linsenveränderungen auf.

Eine Übersicht über weitere Einzelberichte, die das Auftreten von Linsentrübungen nach systemischer Corticoidtherapie

beschreiben, geben die Arbeiten von LEOPOLD & BARNERT (1967) sowie von PATERSON (1971).

Die unterschiedliche Wirkung der Corticosteroide auf die Kataraktentwicklung bei Asthmatikern und Patienten mit Arthritis mag einmal im unterschiedlichen Alter begründet sein: das Durchschnittsalter der Asthmatiker betrug 32 Jahre, das der Arthritiker 49 Jahre. Zum anderen kann die unterschiedliche Anwendungsform der Corticoidtherapie eine Rolle spielen: bei den Asthmatikern wurde eine Intervalltherapie, bei den Arthritikern eine kontinuierliche Therapie (vgl. 2.3.1.3) durchgeführt. Es ist aber auch denkbar, daß die unterschiedliche Katarakthäufigkeit mit der unterschiedlichen Grundkrankheit oder anderen Risikofaktoren zusammenhängt, hinsichtlich derer sich die Kollektive unterscheiden.

In einem Kollektiv von 15 Patienten, die zur Immunsuppression nach Nierentransplantation mit Fluocortolon und Prednison bzw. Prednisolon behandelt und über einen Zeitraum von durchschnittlich 18 Monaten kontrolliert wurden, fanden KOCH et al. (1975) nur in einem einzigen Fall keine Linsenveränderung. Bei der Untersuchung eines Patientenguts auf mögliche Zusatzfaktoren konnten sie einen verstärkenden Einfluß des Lebensalters und der Therapie mit Azathioprin wahrscheinlich machen.

Nach Absetzen einer Corticosteroidtherapie wird sowohl eine Verstärkung der Linsentrübung (OGLESBY et al., 1961b; BECKER, 1964a) als auch eine spontane Rückbildung (STREIFF, 1964; FRANDSEN, 1965) beschrieben.

Von verschiedenen Untersuchern wurde versucht, diese klinisch festgestellten Linsentrübungen nach Corticosteroidappli-

kation experimentell in vitro oder in vivo zu reproduzieren. Die Versuchsergebnisse sollen im folgenden Kapitel beschrieben werden.

2.3.2.3 Tierversuche

VON SALLMANN et al. (1960) versuchten bei Ratten mit einer Corticoidapplikation bis zu 20 mg Methylfluorohydrocortison/ 100 g Körpergewicht und Tag per os bzw. 5 - 20 mg subcutan über 16 Wochen eine Katarakt zu erzeugen. Aber ebensowenig wie bei SPENCER & ANDELMAN (1965), die zwischen 100 und 1000 µg Triamcinolon pro Ratte und Woche applizierten, konnten Linsentrübungen oder zumindest histologische Veränderungen im Aufbau des Linsenepithels oder der Mitosehäufigkeit beobachtet werden. Auch KOCH (1975) konnte bei Ratten nach alleiniger Corticoidapplikation Linsentrübungen nicht feststellen.

Als einzige haben WOOD et al. (1967) nach 4 - 5 Monaten lokaler Gabe von 0,2 %iger Hydrocortison- bzw. 0,1 %iger Dexamethasonlösung das Auftreten von Katarakten bei Kaninchen beschrieben: bei ca. 55 % aller Versuchstiere entwickelten sich sowohl auf dem getropften als auch auf dem ungetropften Auge Linsentrübungen. Die Nebenwirkungen der Corticoide bis hin zu Intoxikationserscheinungen waren bei diesem Versuch beträchtlich.

Die Pathogenese der Corticoid-induzierten Katarakt ist noch weitgehend unbekannt. Es wird eine gewisse Ähnlichkeit der kataraktogenen Wirkung von Corticoiden mit derjenigen der Galac-

tose diskutiert, da die Corticoide ebenso wie die Galactose den Wassertransportmechanismus der Linse und ihre Permeabilitätsverhältnisse beeinflussen sollen (HARRIS & GRUBER, 1962). Allerdings unterscheiden sich beide Kataraktformen in morphologischer Hinsicht beträchtlich.

Weiterhin ist ein Einfluß der Corticoide auf den Protein- und Elektrolytstoffwechsel sowie auf verschiedene Enzymaktivitäten der Linse festgestellt worden (BECKER & COTLIER, 1965; WERRY, 1970; HOCKWIN et al., 1973; OHRLOFF et al., 1973; FRIEDBURG, 1973; KOCH, 1975).

Die auffallende Diskrepanz zwischen den klinischen und tierexperimentellen Befunden wirft die Frage auf, ob bei der menschlichen Corticoid-Katarakt zusätzliche Schädigungsfaktoren auf die Linse einwirken, die in den Tierversuchen nicht vorhanden waren. Die Aufschlüsselung des Patientenkollektivs bei KOCH et al. (1975) (vgl. 2.3.2.2) unterstützt eine solche Hypothese. Es lag daher nahe, am Versuchstier zu untersuchen, ob andere experimentelle Katarakte durch eine kombinierte Corticosteroidbehandlung in ihrem Verlauf beeinflußt werden.

2.4 Additionskatarakt

2.4.1 Entstehungsprinzip

Wie unter 2.1.3 beschrieben, ist zur Aufrechterhaltung der Linsendurchsichtigkeit eine bestimmte Energiemenge notwendig, die nur bei funktionsfähigem Linsenstoffwechsel zur Verfügung steht. Treten exogene oder altersbedingte Änderungen im Linsenstoffwechsel ein, die eine Abnahme der Energiebereitstellung zur Folge haben, kann dies zur Trübung der Linse führen.

Durch bestimmte chemische (Pharmaka) oder mechanische (Traumen) Einwirkungen kann der Linsenstoffwechsel qualitativ oder quantitativ aber auch so verändert werden, daß erst bei Zusammentreffen mit weiteren Noxen eine Linsentrübung entsteht. Eine Linsentrübung muß also nicht unbedingt die Folge eines einzigen direkt wirkenden Schädigungsfaktors sein. Sie kann durch Addition oder Potenzierung von mehreren, unter Umständen unterschwellig kataraktogenen Faktoren entstehen.

Solche als "Additionskatarakte" (HOCKWIN, 1969) bezeichnete Trübungsformen können grundsätzlich auf zwei verschiedene Mechanismen zurückgeführt werden (Abb.11): Bei Typ 1 entstehen Katarakte durch das Zusammentreffen zweier unterschwelliger Noxen, die einzeln verabreicht nicht kataraktogen wirken (Synkataraktogenese). Typ 2 umfaßt die Fälle, bei denen eine erste direkte Kataraktnoxe in ihrer Wirkung durch eine zweite unterschwellige Noxe verstärkt wird (Cokataraktogenese). Diese Zusammenhänge sind durch zahlreiche klinische Untersuchungen und Tierexperimente bestätigt worden.

So wird in der Klinik ein gehäuftes Auftreten von senilen Katarakten bei Diabetikern festgestellt. Zum verfrühten Auftreten von Altersstaren führt auch der Einfluß ionisierender Strahlen oder ein längerdauernder Eiweißmangel. Ebenso treten Linsentrübungen bei älteren Patienten auf, die intraokularen Eingriffen mit Abfluß des Kammerwassers unterzogen wurden. All diese Kataraktformen können also als durch Zusatznoxen beschleunigte Altersstare angesehen werden. Die einschlägige Literatur wurde bei HOCKWIN & KOCH (1974) zusammengestellt.

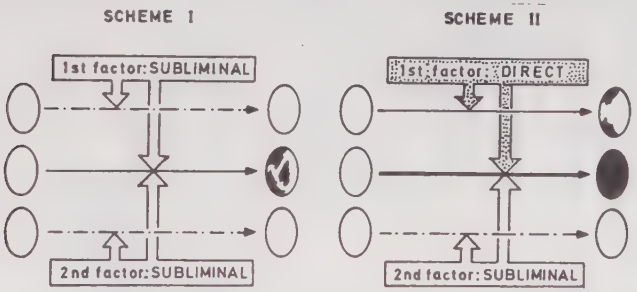


Abb. 11: Schematische Darstellung der beiden Typen einer Additionskataraktentwicklung (aus HOCKWIN & KOCH, 1974)

Auch im Experiment lassen sich die Mechanismen der Additionskatarakt nachweisen. Eine Literaturübersicht über die betreffenden Versuche findet sich in Tabelle 2.

Versuchstier	Noxe 1	Noxe 1	Kataraktausbildung		Autor
			Synkataraktogenese	Cckataraktogenese	
Meerschweinchen	Vitamin C-Mangel	Vorderkammer-Punktion	+		MONJUKOWA & FRADKIN (1935); MOURIQUAND & ROLLET (1938); FERRARA (1940)
		Tyrosin und Stress	+		MIYUZAWA (1957)
Kaninchen	Alloxan-Diabetes	Mikrowellen	+		RICHARDSON et al. (1952)
	Naphthalin	Ultraschall		+	KLEIFELD & FUCHS (1954)
		Histamin		+	SAPUPPO (1958)
		Pilocarpin		+	HOCKWIN et al. (1966)
		Vorderkammer-Punktion		+	HOCKWIN (1969)
		Röntgenstrahlen (100R)		+	"
	Röntgenstr.(125R)	Pilocarpin	+		"
Ratte	Galactose	Prednison i.p.		+	BETTMAN et al. (1964)
		Prednisolon		+	BETTMAN et al. (1968)
		Betamethason (lokal)		+	COTLIER & BECKER (1965); CREMER-BARTELS et al.(1968)
		Röntgenstr. (nur Kopf)		+	HOCKWIN et al. (1967)
		Röntgenstr.(nur Körper)		+	HOCKWIN et al. (in Vorber.)
		Riboflavin-Mangel		+	SRIVASTAVA & BEUTLER (1970)
	Röntgenstrahlen	Carotisligatur (einseitig)		+	KOCH et al. (1974)
	Phenyl-aethyl-Hydrazin	5-Hydroxytryptamin	+		TILGNER & KUSCH (1969)
	Xylose	Biguanide		+	HENRICHS (1966)
Hund	2,6-Dichloro-4-Nitroanilin	Licht		+	BERNSTEIN et al. (1970)

Tab. 2: Literaturübersicht über Additionsmechanismen bei der Kataraktentwicklung

2.4.2 Experimentelle Additionskatarakt mit Corticosteroiden

Während eine additive kataraktogene Wirkung der Corticosteroide bei der DNP-Katarakt von Hähnchen, der Röntgenkatarakt von Kaninchen und Ratten sowie der Xylose- und Triparanol-Katarakt von Ratten nicht nachzuweisen war (BETTMAN et al., 1968), ist der Zusammenhang zwischen einer Galactosekatarakt bei Ratten und deren Beschleunigung durch Corticoide in mehreren Untersuchungen gesichert worden: So beschrieben BETTMAN et al. (1964, 1968) die beschleunigte Galactosekataraktentwicklung bei Ratten durch i.p. Prednison-Applikation. COTLIER & BECKER (1965) konnten ein schnelleres Auftreten von Katarakten bei Galactose-gefütterten Ratten nach lokaler Betamethasongabe nachweisen. Zum gleichen Ergebnis kamen CREMER-BARTELS et al. (1968), die ebenfalls lokal Corticoide bei Ratten mit Galactosediät applizierten.

Auf die mögliche Rolle von zusätzlichen Schädigungsfaktoren bei der menschlichen Corticoid-Katarakt (KOCH et al., 1975) war unter 2.3.2.2 hingewiesen worden.

Von Interesse ist das Ergebnis der Arbeiten von PESCH & TOPPER (1958) und PESCH et al. (1960), die nach Gabe von Progesteron bei Galactose-gefütterten Ratten eine verzögerte Kataraktentwicklung beobachteten.

2.4.3 Bedeutung der Additionskatarakt für die Pharmatestung

Das unter 2.4.1 beschriebene Prinzip der Additionskatarakt hat eine große Bedeutung für die Pharmatestung in bezug auf kataraktogene Nebenwirkungen von Medikamenten. Da normalerweise die Toxizität von Pharmaka an gesunden Tieren überprüft wird, sind aus den obengenannten Überlegungen auch bei negativen Testergebnissen Linsenschädigungen durch diese Medikamente nicht ausgeschlossen. Deshalb fordern KOCH & HOCKWIN (1971) bei der Testung auf kataraktogene Nebenwirkungen von Medikamenten auch den Ausschluß eines möglichen additiven Effekts.

3 Material und Methoden

3.1 Verwendete Corticosteroide

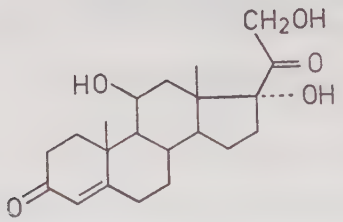
3.1.1 Auswahlkriterien

Im vorliegenden Versuch sollte der Einfluß systemisch angewandter Corticosteroide auf die Entwicklung einer Galactosekatarakt bei Ratten untersucht werden. Es war von Interesse, ob verschiedene Glucocorticoide eine unterschiedliche Wirksamkeit zeigen würden und ob Glucocorticoide einerseits und Mineralocorticoide andererseits sich in ihrer Wirksamkeit unterscheiden würden.

Zur Anwendung kamen ein physiologisches Glucocorticoid (Hydrocortison, im folgenden abgekürzt als HC) und ein physiologisches Mineralocorticoid (Desoxycorticosteron = DOC). Weiterhin wurden zwei synthetische Glucocorticoide (Prednison = PR und Fluocortolon = FC) verwandt. Schließlich kam eine Versuchssubstanz der Schering AG, Berlin, nämlich ein Fluocortolonsäure-butylester (FSB) zur Anwendung.

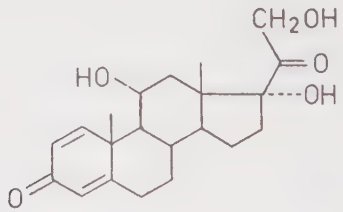
3.1.2 Einzelbeschreibung

I. Hydrocortison (Cortisol)



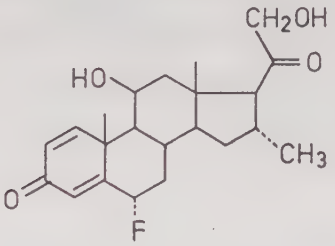
Hydrocortison, ein körpereigenes Hormon der Nebennierenrinde, ist lokal stärker wirksam als Cortison. Es wirkt entzündungshemmend, antiallergisch sowie antiproliferativ und bremst überschießende mesenchymale Reaktionen. Im peripheren Blut kommt es nach Anwendung von Hydrocortison zu Lymphopenie und Absinken der Zahl der eosinophilen Granulocyten. Der Eiweißstoffwechsel wird katabol beeinflußt, die Nierenschwelle für Glucose herabgesetzt. Bei hoher Dosierung werden Kochsalz retiniert und Kalium und Calcium vermehrt im Urin ausgeschieden.

II. Prednisolon



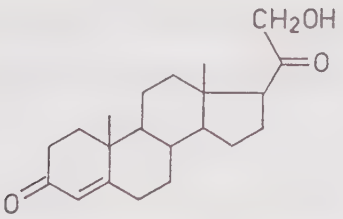
Prednisolon wirkt bei oraler Zufuhr etwa 3 - 5mal stärker entzündungshemmend als Hydrocortison, bei lokaler Gabe ca. 2 - 3mal so stark.

III. Fluocortolon



Fluocortolon wirkt bei Ratten im Granuloma-Pouch-Test bei lokaler Gabe 4mal stärker und im Ring-Granulom-Test nach subcutaner Applikation ca. 25mal stärker (in bezug auf Entzündungshemmung und antiproliferativen Effekt) als Hydrocortison.

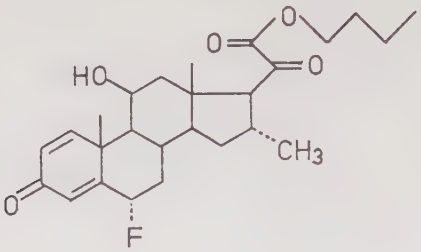
IV. Desoxycorticosteron



Desoxycorticosteron fördert die Kochsalzretention und steigert die Ausscheidung von Kalium im Harn. Ferner führt Desoxycorti-

costeron zur Plasmavermehrung und Blutzuckererhöhung.

V. Fluocortolonsäure-butylester
ZK 50 324



Bei der Versuchssubstanz ZK 50 324 der Schering AG, Berlin, handelt es sich um einen Fluocortolonsäure-butylester. Bei lokaler Anwendung im Tierversuch zeigte diese Substanz denselben entzündungshemmenden Effekt wie das Glucocorticoid Fluocortolon, ohne dessen systemische Wirkungen zu haben.
Auch andere, für Corticosteroide typische systemische Wirkungen wie z.B. Beeinflussung des Kohlenhydrat- oder Mineralstoffwechsels waren tierexperimentell nach Verabreichung von Fluocortolonsäure-butylester nicht nachweisbar. Ebenso ohne Einfluß blieb die Applikation dieser Substanz auf das lymphatische System, die Leberfunktion und die Harnstoffkonzentration im Serum (als Indikator für die Stoffwechsellage).
Bei klinischen Untersuchungen zeigte FSB bei lokaler Applikation dieselbe therapeutische Wirksamkeit wie Fluocortolon, ohne die für Fluocortolon bekannten systemischen Wirkungen zu haben.

3.2 Additionsversuch

Im Additionsversuch sollte an jungen Ratten untersucht werden, ob die systemische Applikation von verschiedenen Corticosteroiden (Gluco- und Mineralocorticoiden) die Entwicklung einer Galactosekatarakt im Sinne einer Zusatznoxe beeinflußt und ob sich Unterschiede zwischen den einzelnen Corticosteroiden zeigen.

3.2.1 Tiermaterial und Tierhaltung

Als Tiermaterial für den Versuch wurden 70 weibliche ca. 4 Wochen alte Ratten (Wistar II, BR 46) ausgewählt, die von der Tierzüchterei Brünger, Bokel, geliefert worden waren. Das Körpergewicht der Tiere betrug zu Versuchsbeginn zwischen 50 und 70 g. Etwaige Augenschäden der Versuchstiere, insbesondere Veränderungen an der Linse, wurden durch eine Untersuchung an der Spaltlampe vor Versuchsbeginn ausgeschlossen.

Jeweils 2 Tiere wurden in einen Käfig gesetzt, in denen die Futterkästen so befestigt worden waren, daß die Futteraufnahme leicht möglich war. Als Futtergrundlage wurde Altromin^{R} Standardfutter in fein gemahlener Form gegeben; Trinkwasser stand unbegrenzt zu Verfügung.

3.2.2 Aufbereitung und Dosierung der Corticosteroide

Die unter 2.5.2 beschriebenen Substanzen wurden als Reinsubstanz in Pulverform von der Schering AG, Berlin, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Alle Wirkstoffe wurden in Form einer 1 %igen Lösung appliziert. Das Lösungsmittel wurde nach Angaben der Schering AG aus 2 Teilen Rizinusöl und 5 Teilen Benzoesäure-benzylester ($C_{14}H_{12}O_2$; Merck AG, Darmstadt) hergestellt. Bei der Anfertigung der Lösung wurde wie folgt vorgegangen: Zunächst wurde der jeweilige Wirkstoff unter leichter Erwärmung in Benzoesäure-benzylester gelöst, anschließend das Rizinusöl zugegeben und dann die fertige Lösung für mindestens 12 Stunden stehen gelassen. Während des Versuchs wurden die einzelnen Lösungen mindestens alle 7 Tage frisch angesetzt.

Die applizierte Wirkstoffdosis betrug für jedes Tier pro Versuchstag 15 mg/kg Körpergewicht.

3.2.3 Corticosteroidapplikation und Galactosediät

Die Lösungen wurden mittels Tuberkulinspritze und 12er Kanüle nach Abheben einer Hautfalte subcutan injiziert und anschließend leicht einmassiert, um ein Zurückfließen durch den Stichkanal zu verhindern. In der angegebenen Konzentration be-

trug die tägliche Injektionsmenge zwischen 0,075 und 0,25 ml. Die Injektionen wurden täglich morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr (vgl. 2.3.1.3) an wechselnden Körperstellen (Hals, Schwanzwurzel, Bauch oder Rücken) vorgenommen, um das Risiko von Nekrosen möglichst gering zu halten.

Ab dem 4. Versuchstag erhielten alle 70 Tiere eine Galactosediät, die zu 60 % aus Altromin^{R} Standardfutter (s.o.) und zu 40 % aus reiner pulverförmiger Galactose (Merck AG, Darmstadt) bestand. Die beiden Anteile wurden jeweils vor der Fütterung sorgfältig durchmischt.

Die Tiere wurden in 7 Gruppen zu je 10 Tieren aufgeteilt (Tab.3).

Gruppe	Corticosteroid	Lösungsmittel	n
I	HC	+	10
II	PR	+	10
III	FC	+	10
IV	DOC	+	10
V	FSB	+	10
VI	Ø	+	10
VII	Ø	Ø	10

Tab. 3: Versuchsaufbau

Gruppe VI und VII dienten als Kontrollen, wobei in der Gruppe VI nur Lösungsmittel injiziert wurde und die Tiere der Gruppe VII überhaupt keine Injektionen erhielten.

3.2.4 Befunddokumentation

Die Tiere wurden an jedem zweiten Versuchstag gewogen.

Die Linsenbefunde wurden vom 7. Versuchstag bzw. vom 3. Tag nach Beginn der Galactosediät an zunächst alle 2 Tage, später mit fortschreitender Trübung in größeren Zeitintervallen insgesamt 11mal kontrolliert und dokumentiert.

In Mydriasis unter Atropin 1 % bzw. Neosynephrin-Augentropfen 5 % und Mydriaticum Roche^{R} Augentropfen wurde der Trübungsverlauf der Rattenlinsen durch Spaltlampenphotographien im auffallenden Licht unter standardisierten Bedingungen mit der Zeiss-Photospaltlampe dokumentiert (Blende 64; Apertur 3; Belichtungszeit 1/60 sec; Blitzintensität IV; Spaltgröße 4 x 1 mm; Beleuchtungswinkel 10^{o}). Als Filmmaterial kamen Kodak Tageslichtfilme (Kodak High Speed Ektachrome EH 135-36) zur Anwendung, die nach Versuchsende zusammen entwickelt wurden, um einheitliche Entwicklungsbedingungen zu erhalten.

3.2.5 Auswertung mit Planimetrie

Die Auswertung der Linsenaufnahmen wurde nach 20facher Vergrößerung der Diapositive mit einem Profilprojektor (Record 55, Fa. Dr. Ing. S.Werth, Gießen) durch ein planimetrisches Verfahren vorgenommen (Abb.12).

Planimeter sind mathematische Meßgeräte, die durch Nachfahren einer geschlossenen Kuve bestimmte Integrale wie z.B. Flä-

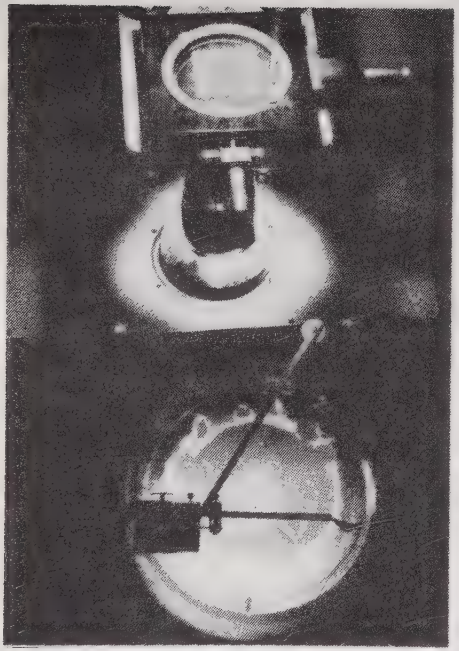


Abb. 12: Größenbestimmung einer Galactose-katarakt mit Planimeter

cheninhalte als Differenz je einer Anfangs- und Endablesung liefern.

Das am weitesten verbreitete Planimeter ist das von Amsler 1854 entwickelte Polarplanimeter mit Integrierrolle auf ruhender Unterlage, das als Leitkurve einen Kreis benutzt. Wichtigste Bestandteile des Polarplanimeters sind Fahrarm GF mit Fahrstift F, Meßrolle M sowie der Polarm PG (Abb.13).

Ein Ende des Polarms, der Pol P, wird durch ein Gewicht oder eine Nadel festgehalten, während das andere Ende mittels

eines Kugelgelenks G in der Entfernung p vom Pol den Anfangspunkt des Fahrarms auf einem Kreis führt.

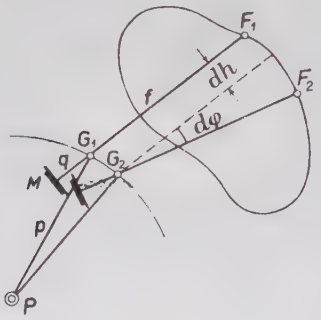


Abb. 13: Polarplanimetrie,
schematische Darstellung

Der Fahrarm trägt an seinem freien Ende in der Entfernung f von G den Fahrstift und jenseits von G in der Entfernung q die Meß- oder Integrierrolle, die auf einer zum Fahrarm parallelen Welle befestigt ist (in der vereinfachten schematischen Darstellung ist die Meßrolle in der Achse des Fahrarms eingezeichnet).

Wird nun der Fahrstift auf der Begrenzungslinie der auszumessenden Figur mit der Fläche F entlanggeführt, bewegt sich das Gelenk G auf einem Kreis mit dem Radius p um den Pol. Für diesen Fall gilt, daß die vom Fahrstift umfahrene Fläche F gleich der vom Fahrarm überstrichenen Fläche ΣdF ist. Eine differentielle Bewegung des Fahrarms läßt sich in eine Parallelverschiebung und eine Drehung zerlegen. Bei einer Parallel-

verschiebung um dh wird vom Fahrarm das Flächenelement $f \cdot dh$ überstrichen, und die Rolle wickelt sich um dh ab. Bei einer Drehung um $d\varphi$ wird der Kreissektor $\frac{1}{2} f^2 \, d\varphi$ überdeckt, und die Rolle dreht sich rückläufig um $-qd\varphi$.

Es besteht also folgender Zusammenhang, wenn dF die durch Parallelverschiebung und Drehung erfaßte differentielle Fläche und da die entsprechende Rollenabwicklung ist:

	Flächenelement	Rollenabwicklung
Parallelverschiebung	$f \cdot dh$	dh
Drehung	$\frac{1}{2} f^2 \, d\varphi$	$-qd\varphi$
	---	---
also	$dF = f \cdot dh + \frac{1}{2} f^2 \, d\varphi$	$da = dh - qd\varphi$
oder	$dF = f \cdot da + (fq + \frac{1}{2} f^2) \cdot d\varphi$	

Bildet man nun die Summe aller dF, so wird:

$$F = fa + (fq + \tfrac{1}{2} f^2) \int d\varphi + C$$

wobei C eine Integrationskonstante ist.

Es ist zu unterscheiden, ob die Messungen mit dem Pol außerhalb oder innerhalb der zu bestimmenden Fläche durchgeführt werden. Da bei der Auswertung der Linsenphotographien mit Pol außerhalb gearbeitet wurde, soll nur auf diesen Fall eingegangen werden.

In diesem Fall bewegt sich der Fahrarm teils vorwärts teils rückwärts und kehrt schließlich in seine Ausgangslage zurück, so daß

$$\int d\varphi = 0$$

wird. Damit wird:

$$F = fa = f \; u \; n = kn$$

wobei u der Rollenumfang und n die Anzahl der Rollenumdrehungen, also die Differenz der Anfangs- und Schlußablesung ist. Die Konstante k ergibt sich als Produkt von u und f.

Bei der Auswertung der Linsenphotographien wurde wie folgt vorgegangen:
Ein Polarplanimeter (Aristo 1130 E; Dennert und Pape, Hamburg) wurde mit dem Pol außerhalb der auf eine Mattscheibe projizierten Linsenphotographie angebracht und der Gesamtlinsenumfang sowie die ungetrübte zentrale Zone je 2mal in beide Richtungen umfahren. Anschließend wurde jeweils der Mittelwert dieser 4 Umfahrungen gebildet und die Größe des getrübten Bereichs als Prozentsatz der Gesamtlinsenfläche ausgedrückt.

Hier ist anzumerken, daß auf eine Berechnung der absoluten Linsenfläche bzw. des getrübten Areals verzichtet werden konnte, da für den Versuch nur die Relation zwischen beiden Größen sowie ihre relative Zunahme von Bedeutung war.

Um ein Maß für die Entwicklung der Linsengröße während des Versuchs zu erhalten, wurden auch die bei der Planimetrie erhaltenen Werte für die Linsenfläche als Laborwerte verglichen.

Die Zuordnung der planimetrisch ermittelten Daten zu Versuchstieren und Untersuchungsterminen erfolgte erst nach Abschluß des Planimetrierens, um möglichst objektiv ermittelte Werte zu erhalten.

3.2.6 Statistische Methoden

Für die Linsen jeder Gruppe wurden in bezug auf Linsenfläche und Trübungsgröße für jeden Untersuchungstag Mittelwerte ($\bar{x}$), Varianz (s^2) und Standardabweichung (s) errechnet.

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x_i}{n}$$

$$s^2 = \frac{\Sigma x_i^2 - \frac{(\Sigma x_i)^2}{n}}{n - 1}$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

Um die Unterschiede im Trübungsverlauf und in der Entwicklung der Linsengröße statistisch zu sichern, wurde zunächst eine einfache Varianzanalyse durchgeführt. Hierzu wurden die Prozentwerte nach

$$x^* = \text{arc sin} \sqrt{\frac{x}{100}}$$

transformiert.

Die Varianzanalyse gibt Auskunft darüber, ob die Mittelwerte $\bar{x}_1$, $\bar{x}_2$ ... $\bar{x}_k$ von $k > 2$ Stichprobengruppen mit je n_i Stichprobenelementen aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit stammen

(Nullhypothese: $\mu_1 = \mu_2 = \mu_K = \mu$) oder mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit diese Nullhypothese abzulehnen ist. Wesentlich für die einfache Varianzanalyse ist, daß sich die Summe der Abweichungsquadrate (SAQ) der Stichprobenwerte um das Gesamtmittel (SAQ_{gesamt}) in 2 Anteile zerlegen läßt:

1. SAQ der Einzelwerte um die Gruppenmittelwerte ($SAQ_{innerhalb}$)
2. SAQ der Gruppenmittelwerte um das Gesamtmittel ($SAQ_{zwischen}$)

Also:

$$SAQ_{ges.} = SAQ_{in.} + SAQ_{zw.}$$

Ebenso addieren sich die dazugehörigen Freiheitsgrade zu den Gesamtfreiheitsgraden:

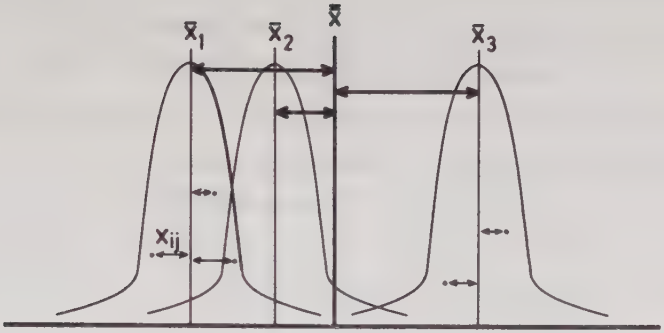
$$(n-1) = (n-k) + (k-1)$$

Die Quotienten aus den SAQ und den zugehörigen Freiheitsgraden sind die für die jeweiligen Variationsursachen repräsentativen Varianzen. Sie werden in der Varianzanalyse als Mittlere Quadrate (MQ) bezeichnet (Abb.14).

Bei zutreffender Nullhypothese entstammen alle Gruppenmittelwerte derselben Grundgesamtheit. In diesem Fall sollten sich die Varianzen $s^2_{zwischen}$ ($MQ_{zw.}$) und $s^2_{innerhalb}$ ($MQ_{in.}$) der Stichproben nicht oder nicht wesentlich unterscheiden und daher der Quotient

$$\hat{F} = \frac{MQ_{zw.}}{MQ_{in.}}$$

etwa 1 sein.



Variationsursache		SAQ	FG	Varianz	$\hat{F}$
	zw.	$SAQ_{zw.}$	k-1	$s^2_{zw.} = \frac{SAQ_{zw.}}{k-1}$	$\frac{s^2_{zw.}}{s^2_{in.}}$
	in.	$SAQ_{in.}$	n-k	$s^2_{in.} = \frac{SAQ_{in.}}{n-k}$	
Gesamt		$SAQ_{ges.}$	n-1		

Abb. 14: Schematische Darstellung der Varianzanalyse

Ist der Quotient wesentlich größer als 1, d.h. wird die Streuung innerhalb der Stichproben von der Streuung zwischen den Stichproben wesentlich überschritten, so befinden sich unter den Gruppenmittelwerten solche, die nicht derselben Grundgesamtheit angehören. Die Nullhypothese ist dann abzulehnen, wenn die Prüfgröße $\hat{F}$ den in den Tabellen für die F-Verteilung angegebenen Wert F für die zugrunde liegenden Freiheitsgrade (k-1) und (n-k) und für die geforderte Irrtumswahrscheinlich-

keit α überschreitet.

Da die einfache Varianzanalyse bei einem signifikanten Ergebnis keine Aussage darüber erlaubt, zwischen welchen individuellen Stichproben diese signifikanten Unterschiede bestehen, wurden die Mittelwerte der Linsentrübungen in den Gruppen einer Beurteilung durch Aufstellen sogenannter linearer Kontraste unterworfen. Durch die Anwendung dieses statistischen Verfahrens läßt sich herausfinden, welche 2 Gruppen A und B von zusammengefaßten Parametern mit den Mittelwerten μ_A und μ_B sich unterscheiden. Liegen zum Beispiel 5 Mittelwerte $\mu_1 - \mu_5$ vor, läßt sich unter anderen folgender Mittelwertsvergleich V_1 bilden:

$$V_1 = \mu_A - \mu_B$$

wobei:

$$\mu_A = \frac{1}{2}(\mu_1+\mu_2) \text{ und } \mu_B = \frac{1}{3}(\mu_3+\mu_4+\mu_5)$$

Wird dieser Vergleich in der Form

$$V_1 = \frac{1}{2}(\mu_1+\mu_2) - \frac{1}{3}(\mu_3+\mu_4+\mu_5)$$

geschrieben, bezeichnet man ihn als linearen Kontrast. Er ist eine lineare Funktion der k Mittelwerte μ_i, die durch K bekannte Konstanten c_i festgelegt sind.

$$V_1 = \sum_{i=1}^{K} c_i \mu_i$$

Die Konstanten c_i erfüllen die Bedingung:

$$\sum_{i=1}^{K} c_i = 0$$

In unserem Fall sind für V_1 die Konstanten

$$c_1 = c_2 = \frac{1}{2} \quad \text{und} \quad c_3 = c_4 = c_5 = -\frac{1}{3}$$

also

$$\frac{1}{2} + \frac{1}{2} - \frac{1}{3} - \frac{1}{3} - \frac{1}{3} = 0$$

Die Prüfgröße

$$\hat{t} = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_B}{s_{\bar{x}_A - \bar{x}_B}}$$

wobei

$$s_{\bar{x}_A - \bar{x}_B} = \sqrt{s^2_{in.} \sum_{i=1}^{K} \frac{c_i^2}{n_i}}$$

läßt sich anhand der t-Verteilung für die der $s^2_{in.}$ zugrunde liegenden Freiheitsgrade (n-k) auf Signifikanz prüfen.

Durch die Aufstellung linearer Kontraste läßt sich also im vorliegenden Versuch überprüfen, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit bei bestimmter Zusammenfassung der erhobenen Stichprobenmittelwerte in zwei Gruppen sich diese zusammengefaßten Gruppenmittelwerte unterscheiden.

Bei der Versuchsauswertung wurden nun im einzelnen die in Tabelle 4 dargestellten Kontraste gebildet.

Mit dem Kontrast 1 wurden die Kontrollgruppen, also die Gruppe VI, der nur Lösungsmittel injiziert worden war, mit der Gruppe VII, die überhaupt keine Injektionen erhalten hatte, verglichen.

Mit dem Kontrast 2 wurden die Gruppen II und III, in denen verschieden stark antiphlogistisch wirksame synthetische Glucocorticoide appliziert worden waren, gegenübergestellt.

		Kontraste								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gruppen	I Hc			+ 1	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{3}$		+ $\frac{1}{3}$		
	II Pr		+ 1	- $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{3}$		+ $\frac{1}{3}$		
	III Fc		- 1	- $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{3}$		+ $\frac{1}{3}$		
	IV DOC					- 1	+ 1			+ 1
	V FSB							- 1	+ 1	- 1
	VI LM	+ 1			- $\frac{1}{2}$		- $\frac{1}{2}$		- $\frac{1}{2}$	
	VII Ø	- 1			- $\frac{1}{2}$		- $\frac{1}{2}$		- $\frac{1}{2}$	

Tab. 4: Lineare Kontraste für die Auswertung des Additionsversuchs

Im Kontrast 3 wurden die beiden zusammengefaßten Gruppen, die synthetische Glucocorticoide erhalten hatten, mit der Gruppe verglichen, in der das physiologische Hydrocortison gegeben worden war. Der Kontrast 4 enthielt den Vergleich aller zusammengefaßten Glucocorticoidgruppen mit den zusammengefaßten Kontrollgruppen.

Mit den Kontrasten 5 und 6 wurde die Mineralocorticoidgruppe jeweils mit den zusammengefaßten Glucocorticoidgruppen einerseits und mit den zusammengefaßten Kontrollgruppen andererseits verglichen.

Dieselben Vergleiche, also sowohl gegenüber den Glucocorticoiden als auch den Kontrollen, wurden für die Versuchssubstanz FSB mit den Kontrasten 7 und 8 durchgeführt.

Der Kontrast 9 schließlich enthielt den Vergleich der Mineralocorticoidgruppe mit der Gruppe, in der die Substanz FSB appliziert worden war.

Zur Beurteilung der Frage, ob die Entwicklung der Linsengröße in den Gruppen einen signifikanten Unterschied zeigte, wurde ein t-Test durchgeführt, mit dem jeweils 2 Stichprobenmittelwerte verglichen werden können. Für den nach der Formel

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{MQ_{in.} \frac{n_1+n_2}{n_1\ n_2}}}$$

ermittelten t-Wert wurde in den Tafeln für die t-Verteilung für (n-k) Freiheitsgrade die Irrtumswahrscheinlichkeit aufgesucht. Alle Rechnungen wurden mit einem programmierbaren Tischrechner (Olivetti, Programma 102) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Additionsversuch

4.1.1 Entwicklung der Linsentrübungen

Die Tiere aller 7 Gruppen entwickelten im Laufe des Versuchs eine typische Galactosekatarakt (Abb. 15a-d), wobei die Geschwindigkeit der Trübungszunahme in den Gruppen verschieden war (Abb.16).

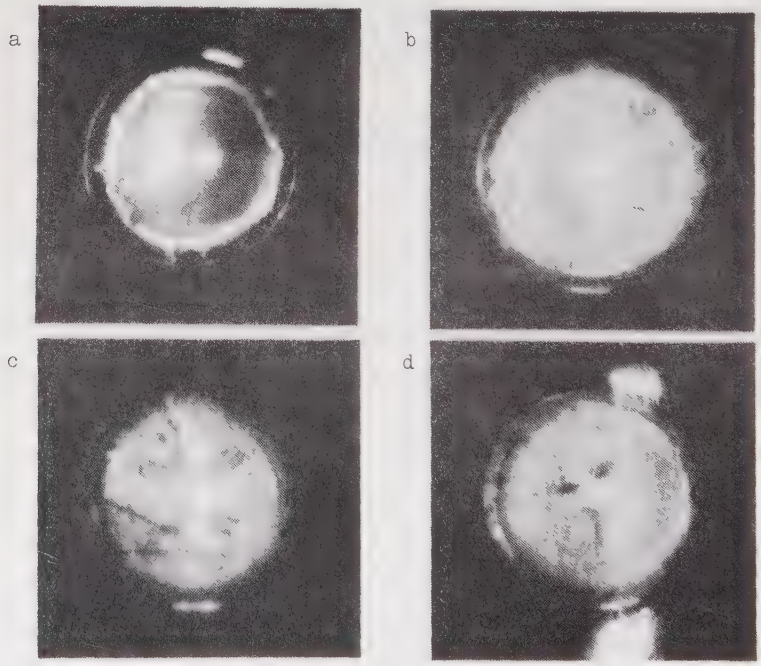


Abb. 15a-d: Entwicklung einer experimentellen Galactose-Katarakt bei Ratten

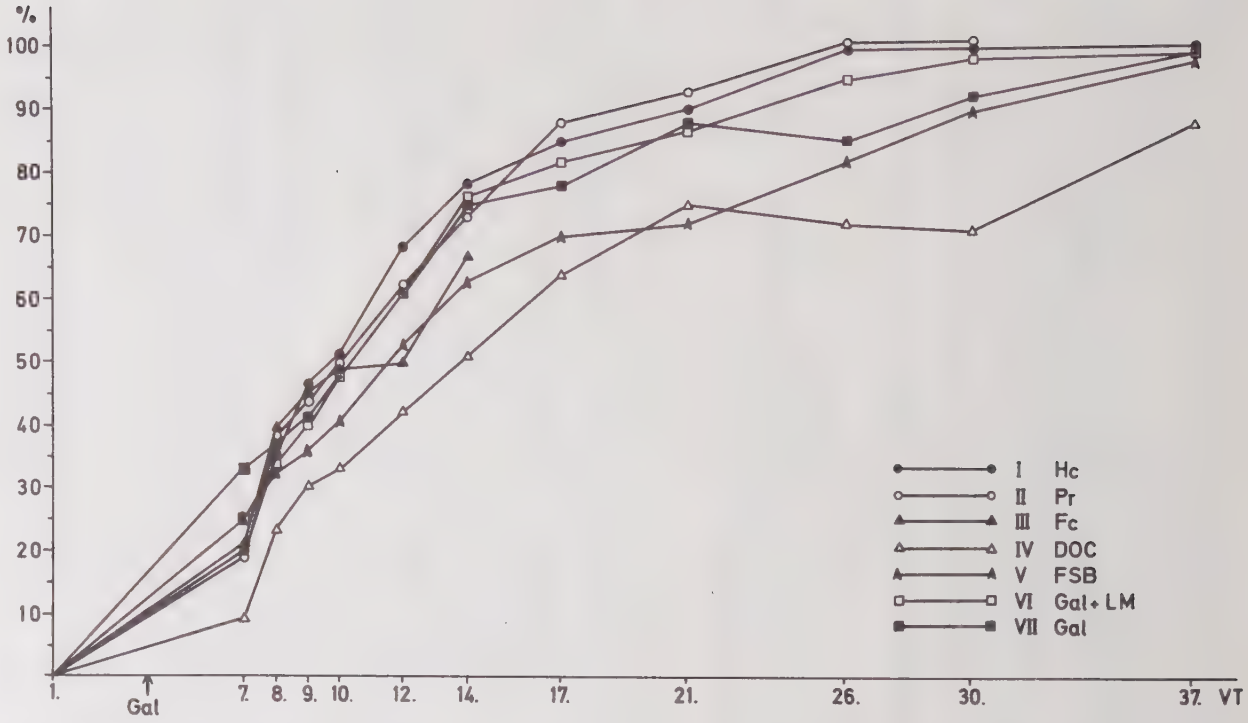


Abb. 16: Verlauf der Linsentrübung (in %) in den einzelnen Tiergruppen während der gesamten Versuchsdauer

Bis zum 14. Versuchstag etwa verlief die Kataraktentwicklung in den Glucocorticoidgruppen und in den Kontrollgruppen annähernd gleich schnell, während sie in der Mineralocorticoidgruppe und der FSB-Gruppe schon deutlich langsamer war. Bis zum 30. Versuchstag dann zeigte sich in den Glucocorticoidgruppen gegenüber den Kontrollen eine beschleunigte Entwicklung, während die Trübungsentwicklung in der Mineralocorticoidgruppe und in der FSB-Gruppe wiederum langsamer als in den Kontrollgruppen verlief.

Am Versuchsende (37. Versuchstag) hatten die Tiere aller Gruppen bis auf die der Mineralocorticoidgruppe eine vollständige Linsentrübung entwickelt.

In den Tabellen 5 bis 11 wurden die Einzelergebnisse der einzelnen Gruppen mit Mittelwert und Standardabweichung zusammengestellt. In Tabelle 12 wurden die Mittelwerte für alle Gruppen zusammengefaßt.

Die Ergebnisse eines jeden Untersuchungstages wurden zunächst einer Varianzanalyse unterzogen. Das Ergebnis der Varianzanalyse an allen Untersuchungstagen findet sich in Tabelle 13.

Es zeigte sich, daß bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0{,}01$ die Kataraktentwicklung in den einzelnen Gruppen an allen Untersuchungstagen unterschiedlich war.

Anschließend wurden, wie unter 3.2.6 beschrieben, lineare Kontraste gebildet.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Kontraste an allen Untersuchungstagen gibt die Tabelle 14.

Tabelle 5 - 11: Linsentrübungswerte (in %) für jedes Tier an den einzelnen Untersuchungstagen. Mittelwerte und Standardabweichungen

Gruppe I Hc

Tier Nr.		7.VT	8.VT	9.VT	10.VT	12.VT	14.VT	17.VT	21.VT	26.VT	30.VT	37.VT
10	R	7,29	32,96	33,89	40,91	┼						
	L	7,95	36,46	39,55	46,85							
11	R	38,24	56,38	72,09	80,39	91,26	92,39	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	44,23	55,80	66,15	73,23	81,61	80,99	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
12	R	12,28	24,47	32,75	34,73	42,76	55,57	66,34	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	9,31	22,59	35,52	36,92	44,33	59,15	77,02	100,00	100,00	100,00	100,00
13	R	28,10	42,46	46,29	53,03	73,92	86,24	92,06	100,00	100,00	100,00	┼
	L	26,58	41,65	47,13	55,42	69,72	83,66	88,45	100,00	100,00	100,00	
14	R	14,36	37,29	42,80	48,92	61,77	71,07	79,32	100,00	100,00	┼	
	L	8,47	24,25	35,34	41,62	58,96	67,05	75,71	81,20	100,00		
15	R	47,89	54,40	70,51	81,92	93,70	83,98	100,00	┼			
	L	43,42	43,38	60,72	41,34	81,95	100,00	100,00				
16	R	0	5,25	┼								
	L	5,95	9,67									
17	R	┼										
	L											
18	R	15,59	39,29	34,30	42,25	59,85	79,79	79,16	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	7,46	35,80	34,58	38,44	60,07	79,87	75,68	81,73	100,00	100,00	100,00
19	R	27,38	38,23	43,47	51,08	61,67	72,00	71,67	62,14	┼		
	L	32,21	36,57	42,68	46,72	64,29	75,19	79,51	54,32			
$\bar{x}$		20,93	35,38	46,11	50,86	67,56	77,64	84,64	89,95	100	100	100
s		15,27	14,11	13,63	14,96	15,49	12,12	11,83	16,50	0	0	0

Gruppe II Pr

Tier Nr.		7.VT	8.VT	9.VT	10.VT	12.VT	14.VT	17.VT	21.VT	26.VT	30.VT	37.VT
20	R	48,98	51,82	60,68	67,64	75,90	100,00	100,00	+			
	L	45,72	54,94	63,68	84,20	85,57	89,61	100,00				
21	R	0	32,26	32,89	35,83	48,13	58,57	67,87	+			
	L	0	27,00	31,20	37,94	43,64	57,56	68,28				
22	R	34,89	33,41	41,51	48,07	50,76	41,27	68,98	72,04	+		
	L	34,64	39,78	44,09	55,05	58,01	68,56	76,02	72,96			
23	R	0	+									
	L	0										
24	R	0	18,93	34,30	37,19	52,70	67,64	74,58	+			
	L	0	24,68	35,00	38,23	54,91	71,95	100,00				
25	R	18,39	40,45	42,80	50,49	78,20	84,55	+				
	L	9,09	39,22	42,87	50,91	72,47	80,49					
26	R	16,20	39,90	43,23	47,52	61,65	72,77	89,64	100,00	100,00	100,00	+
	L	25,12	37,55	40,04	45,15	57,91	71,86	82,91	100,00	100,00	100,00	
27	R	32,81	37,35	43,90	34,51	62,73	78,26	100,00	100,00	100,00	+	
	L	30,96	38,67	45,92	52,52	63,18	79,06	100,00	100,00	100,00		
28	R	40,71	44,70	52,95	65,56	70,02	77,53	100,00	100,00	100,00	100,00	+
	L	37,42	41,67	49,05	58,73	65,72	74,39	100,00	100,00	100,00	100,00	
29	R	0	40,10	49,23	52,59	62,54	71,47	+				
	L	0	38,56	43,04	46,30	55,27	59,66					
$\bar{x}$		18,75	37,83	44,24	50,47	62,18	72,51	87,73	93,13	100	100	
s		18,19	8,65	8,71	12,77	11,04	13,20	13,91	12,73	0	0	

Gruppe III Fc

Tier Nr.		7.VT	8.VT	9.VT	10.VT	12.VT	14.VT	17.VT	21.VT	26.VT	30.VT	37.VT
30	R	0	27,34	33,97	┼							
	L	0	31,30	35,07								
31	R	0	┼									
	L	0										
32	R	37,23	41,37	47,65	51,67	65,11	┼					
	L	39,33	45,31	52,39	59,40	69,95						
33	R	44,71	42,85	50,26	┼							
	L	42,13	39,93	48,36								
34	R	0	30,61	39,86	41,64	52,55	66,23	┼				
	L	0	34,38	39,20	42,15	53,26	68,56					
35	R	13,02	┼									
	L	13,57										
36	R	30,24	37,45	43,94	45,28	59,35	┼					
	L	37,03	39,93	40,88	47,51	42,29						
37	R	6,20	28,30	41,52	47,56	┼						
	L	4,58	36,17	42,31	48,13							
38	R	45,00	53,02	61,90	68,83	┼						
	L	44,18	51,60	57,71	65,80							
39	R	37,28	35,64	31,45	26,73	27,56	┼					
	L	34,72	39,12	31,46	26,03	27,31						
$\bar{x}$		21,46	38,40	43,62	47,52	49,67	67,40					
s		18,87	7,46	8,95	13,11	16,07	1,65					

Gruppe IV DOC

Tier Nr.		7.VT	8.VT	9.VT	10.VT	12.VT	14.VT	17.VT	21.VT	26.VT	30.VT	37.VT
40	R	11,52	23,61	30,07	28,33	31,54	32,99	38,36	┼			
	L	8,05	21,93	27,95	28,73	30,33	29,86	31,32				
41	R	┼										
	L											
42	R	0	0	22,23	24,96	31,08	32,75	44,88	57,41	45,61	21,75	30,13
	L	0	0	23,01	26,33	30,87	35,36	45,04	56,82	52,82	43,59	68,28
43	R	0	17,31	31,03	31,79	40,57	58,81	65,49	76,50	73,28	84,18	73,99
	L	0	23,64	32,14	33,52	37,96	50,83	67,50	84,55	85,06	87,78	100,00
44	R	19,93	30,58	48,39	53,67	73,38	86,56	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	21,56	31,33	43,59	49,74	67,97	79,55	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
45	R	0	19,28	32,43	32,78	40,33	51,59	64,93	63,01	69,22	65,62	63,16
	L	0	17,74	31,48	31,73	40,13	49,31	59,29	67,36	64,17	63,10	60,70
46	R	10,72	19,06	29,40	28,36	33,71	39,13	53,02	65,81	58,50	50,33	85,56
	L	10,55	24,08	29,50	33,53	41,76	46,00	61,23	72,76	48,03	52,89	100,00
47	R	0	24,55	28,67	30,16	36,83	47,71	60,71	73,17	82,89	76,23	┼
	L	0	22,89	28,40	33,59	41,27	50,96	68,89	79,88	67,95	59,92	
48	R	23,63	28,61	27,27	33,70	42,76	54,85	58,39	51,74	61,50	73,55	100,00
	L	23,62	28,65	21,86	34,81	49,28	61,91	75,89	80,16	64,28	80,45	100,00
49	R	11,61	41,19	24,50	31,23	48,63	57,80	83,69	88,82	85,32	85,62	100,00
	L	17,07	34,12	21,15	31,28	44,53	46,40	76,82	85,87	97,38	85,89	100,00
$\bar{x}$		8,79	22,70	29,62	33,24	42,39	50,69	64,19	75,24	72,25	70,68	88,00
s		9,19	10,28	7,01	7,27	11,81	15,09	18,74	14,56	17,81	21,36	15,61

Gruppe V FSB

Tier Nr.		7.VT	8.VT	9.VT	10.VT	12.VT	14.VT	17.VT	21.VT	26.VT	30.VT	37.VT
50	R	31,58	31,12	35,82	42,88	47,80	53,26	56,01	55,53	100,00	100,00	100,00
	L	31,17	29,42	35,98	42,03	48,41	57,24	54,48	57,65	100,00	100,00	100,00
51	R	26,22	45,36	43,33	53,97	73,76	81,76	94,47	72,02	100,00	100,00	100,00
	L	37,61	42,58	47,39	52,08	76,29	86,46	94,32	100,00	100,00	100,00	100,00
52	R	22,48	38,46	37,10	40,81	59,91	71,41	85,49	90,26	100,00	100,00	100,00
	L	24,74	36,83	37,73	37,10	51,70	67,06	83,05	89,47	100,00	100,00	100,00
53	R	12,80	22,55	21,30	27,36	34,63	33,02	29,14	32,46	30,49	41,98	100,00
	L	12,44	29.07	29,34	32,84	40,85	41,80	45,39	36,00	66,12	100,00	100,00
54	R	33,36	41,36	47,65	54,86	77,71	87,48	94,19	84,60	100,00	100,00	100,00
	L	33,05	40,09	47,14	48,65	71,18	80,61	86,02	79,84	100,00	100,00	100,00
55	R	0	21,76	30,33	32,72	31,58	34,43	39,53	72,54	31,96	30,65	100,00
	L	0	21,97	33,00	35,70	42,68	51,37	63,45	71,11	57,56	67,93	100,00
56	R	31,98	40,96	43,19	48,40	71,96	76,89	86,96	100,00	100,00	100,00	┼
	L	28,14	36,45	37,65	41,52	52,74	70,15	71,89	100,00	100,00	100,00	
57	R	30,44	27,23	31,17	36,05	40,71	55,49	53,39	65,22	100,00	100,00	100,00
	L	25,87	22,38	27,35	32,80	41,07	51,25	58,66	55,10	100,00	100,00	100,00
58	R	28,10	31,06	36,05	39,39	50,00	62,38	70,54	75,05	70,78	88,54	100,00
	L	28,26	32,14	31,44	32,87	41,59	52,92	64,25	57,66	58,42	76,94	100,00
59	R	34,75	35,61	37,50	41,81	55,13	69,43	79,97	77,25	55,92	100,00	100,00
	L	31,62	33,10	35,44	41,10	54,48	71,83	80,39	60,44	65,37	100,00	100,00
$\bar{x}$		25,23	33,00	36,30	40,75	53,21	62,81	69,58	71,61	81,83	90,30	100
s		10,73	7,37	7,00	7,70	14,26	16,20	19,27	19,54	24,64	20,50	0

Gruppe VI Gal + LM

Tier Nr.		7.VT	8.VT	9.VT	10.VT	12.VT	14.VT	17.VT	21.VT	26.VT	30.VT	37.VT
60	R	31,07	37,25	41,46	50,59	65,73	77,57	79,94	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	27,91	35,95	38,73	42,37	58,40	76,53	79,42	100,00	100,00	100,00	100,00
61	R	5,50	30,58	34,13	36,20	46,69	62,96	65,17	72,27	50,10	100,00	100,00
	L	0	26,04	32,68	34,34	45,25	70,97	66,41	70,00	93,50	100,00	100,00
62	R	15,07	25,23	33,08	40,96	52,15	65,82	76,43	81,67	100,00	100,00	100,00
	L	16,89	28,60	35,29	39,47	53,51	66,78	82,02	83,89	100,00	100,00	100,00
63	R	39,31	47,57	58,26	71,63	87,80	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	37,84	43,86	53,66	70,28	87,36	94,41	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
64	R	34,52	42,58	48,58	57,83	75,25	82,76	85,36	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	31,06	40,22	42,08	50,73	73,47	84,30	89,81	70,89	100,00	100,00	100,00
65	R	35,40	40,27	47,83	60,98	77,89	89,33	94,88	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	31,33	39,81	48,77	57,12	73,42	86,84	86,08	58,96	100,00	100,00	100,00
66	R	32,97	35,05	41,79	53,79	75,15	83,55	85,89	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	35,05	32,96	40,40	49,06	64,50	76,73	78,20	55,42	100,00	100,00	100,00
67	R	32,07	38,28	43,15	48,48	52,87	┼					
	L	29,81	34,25	36,74	43,20	48,13						
68	R	6,14	31,42	23,89	35,82	51,90	72,46	81,93	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	4,57	15,96	28,04	34,77	50,41	70,10	80,54	71,30	81,80	100,00	100,00
69	R	26,37	31,43	34,90	36,17	52,98	64,63	73,44	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	24,03	31,98	35,21	39,91	54,58	73,02	79,05	100,00	100,00	100,00	100,00
$\bar{x}$		24,85	34,47	39,93	47,69	62,37	77,71	82,48	86,91	94,73	98,48	100
s		12,30	7,33	8,50	11,43	13,64	10,58	9,64	16,31	12,78	6,45	0

Gruppe VII Gal

Tier Nr.		7.VT	8.VT	9.VT	10.VT	12.VT	14.VT	17.VT	21.VT	26.VT	30.VT	37.VT
70	R	31,43	36,89	42,85	46,91	62,87	68,81	79,98	┼			
	L	31,30	36,64	38,87	40,45	58,23	58,12	74,16				
71	R	12,19	27,22	33,06	35,02	39,94	┼					
	L	16,32	28,05	29,20	34,62	37,98						
72	R	41,09	38,94	38,26	42,99	55,04	65,73	68,94	67,39	59,00	75,03	100,00
	L	39,57	42,16	43,72	45,14	59,38	73,51	72,78	62,89	52,90	100,00	100,00
73	R	35,63	36,83	40,94	52,32	67,77	80,79	79,48	100,00	┼		
	L	34,69	36,62	40,30	51,16	66,71	84,51	87,44	87,87			
74	R	35,51	34,24	38,87	46,07	58,67	68,98	76,74	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	34,57	39,62	39,37	45,79	63,57	75,00	65,98	100,00	100,00	100,00	100,00
75	R	42,75	45,48	46,69	51,43	77,77	85,13	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	31,87	41,44	43,42	48,34	77,22	80,35	88,21	100,00	100,00	100,00	100,00
76	R	41,95	38,74	41,46	42,00	45,60	46,28	36,04	56,64	52,04	57,40	100,00
	L	39,26	36,72	39,03	40,29	44,43	50,11	44,41	50,81	56,57	84,14	100,00
77	R	15,01	25,41	33,87	42,21	56,77	72,71	81,01	┼			
	L	17,08	26,85	35,48	42,51	59,18	73,65	81,71				
78	R	39,33	42,38	55,11	70,12	83,07	89,41	94,75	100,00	100,00	100,00	100,00
	L	35,83	42,37	53,05	64,75	81,55	94,50	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
79	R	39,46	41,49	51,39	62,02	76,23	100,00	85,76	100,00	100,00	┼	
	L	40,37	40,87	50,23	56,98	65,63	79,54	85,92	100,00	100,00		
$\bar{x}$		32,76	36,95	41,76	48,06	61,88	74,85	77,96	87,54	85,04	91,66	100
s		9,68	5,83	6,82	9,44	13,25	14,12	16,72	19,04	22,16	14,88	0

Gruppe / Tag	I $\bar{x}$	II $\bar{x}$	III $\bar{x}$	IV $\bar{x}$	V $\bar{x}$	VI $\bar{x}$	VII $\bar{x}$
7.VT	20,93	18,75	21,46	8,79	25,23	24,85	32,76
8.VT	35,38	37,83	38,40	22,70	33,00	34,47	36,95
9.VT	46,11	44,24	43,62	29,62	36,30	39,93	41,76
10.VT	50,86	50,47	47,52	33,24	40,75	47,69	48,06
12.VT	67,56	62,18	49,67	42,39	53,21	62,37	61,88
14.VT	77,64	72,51	67,40	50,69	62,81	77,71	74,85
17,VT	84,64	87,73		64,19	69,58	82,48	77,96
21.VT	89,95	93,13		75,24	71,61	86,91	87,54
26.VT	100	100		72,25	81,83	94,73	85,04
30.VT	100	100		70,68	90,30	98,48	91,66
37.VT	100			88,00	100	100	100

Tab. 12: Mittlere Linsentrübungswerte (in %) in den Gruppen für jeden Untersuchungstag

Tag	$\hat{F}$	p
7.VT	5,35	$p < 0,01^{**}$
8.VT	6,39	
9.VT	7,70	
10.VT	5,07	
12.VT	6,85	
14.VT	7,17	
17.VT	5,29	
21.VT	4,66	
26.VT	6,11	
30.VT	9,44	
37.VT	8,49	

Tab. 13: Ergebnis der Varianzanalyse der Linsentrübungswerte in den Versuchsgruppen an den einzelnen Untersuchungstagen

Tag	Varianz-analyse	Lineare Kontraste								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
7.VT	**	-	-	-	**	**	**	-	-	**
8.VT	**	-	-	-	-	**	**	-	-	*
9.VT	**	-	-	-	-	**	**	**	-	*
10.VT	**	-	-	-	-	**	**	**	*	-
12.VT	**	-	(*)	(*)	-	**	**	*	*	*
14.VT	**	-	-	-	-	**	**	**	**	*
17.VT	**	-		-	*	**	**	**	*	-
21.VT	**	-		-	*	**	**	**	**	-
26.VT	**	-		-	*	**	**	**	-	*
30.VT	**	-		-	-	**	**	-	-	**
37.VT	**	-								

Kontrollen | Gluco-corticoide | Mineralo-corticoide | FSB

- : $p > 0{,}05$
* : $p \leq 0{,}05$
**: $p \leq 0{,}01$

Tab. 14: Ergebnis der Varianzanalyse und der linearen Kontraste für jeden Untersuchungstag

Es zeigte sich also, daß an keinem Untersuchungstag ein signifikanter Unterschied in der Trübungsentwicklung der beiden Kontrollgruppen bestand (K 1), die Injektion des reinen Lösungsmittels also keinen Einfluß auf die Entwicklung der Galactosekatarakt hatte. Bei den folgenden Kontrasten konnten so die Gruppen VI und VII zusammengefaßt werden. Ebensowenig zeigten die beiden synthetischen Glucocorticoide untereinander (K 2) oder zusammengefaßt im Vergleich mit der Hydrocortisongruppe (K 3) einen statistisch signifikant unterschiedlichen Trübungsverlauf. Durch den Tod zahlreicher Versuchstiere wurde der Mittelwert der Fc-Gruppe verzerrt und täuschte dadurch am 12. Versuchstag für K 2 und K 3 ein signifikantes Ergebnis vor.

So konnten auch die Glucocorticoidgruppen bei der Aufstellung der nächsten Kontraste zusammengefaßt werden. Der Kontrast 4 ergab, daß an einigen Untersuchungstagen, insbesondere in der Zeit vom 17. bis 26. Versuchstag, in den Glucocorticoidgruppen gegenüber den Kontrollgruppen eine beschleunigte Kataraktentwicklung stattfand. Durch Verlangsamung der Trübungsentwicklung sowie durch das Erreichen der 100 %igen Trübung sowohl in den Glucocorticoidgruppen als auch in den Kontrollgruppen ließ sich erklären, daß zum Ende des Versuchs keine signifikanten Unterschiede mehr bestanden.

Die Mineralocorticoidgruppe zeigte an allen Untersuchungstagen eine signifikante Verlangsamung der Trübungsentwicklung sowohl gegenüber den Glucocorticoidgruppen (K 5) als auch den Kontrollgruppen (K 6). Ebenso war der Trübungsverlauf der mit FSB behandelten Gruppe gegenüber den Glucocorticoidgruppen (K 7) vom 9. bis 26. Versuchstag verlangsamt, während sich im

Vergleich zu den Kontrollen (K 8) nur vom 10. bis 21. Untersuchungstag eine signifikante Verlangsamung fand.

Der direkte Vergleich (K 9) der Mineralocorticoidgruppe mit der FSB-Gruppe ergab bis auf den 10., 17. und 21. Untersuchungstag einen signifikanten Unterschied, wobei die Trübungsentwicklung in der Mineralocorticoidgruppe mit Ausnahme dieser Untersuchungstage langsamer verlief.

4.1.2 Entwicklung der Linsengröße

Bei der Planimetrie ergaben sich als Zwischenergebnisse auch Meßwerte für die Linsengröße, d.h. für die projizierte Linsenfläche. Diese Werte wurden nicht in absolute Flächengrößen umgerechnet. Bei einem Vergleich zwischen den Gruppen können sie jedoch als "Arbeitswerte" herangezogen werden, die für die Linsengröße repräsentativ sind.

Die Mittelwerte der Linsengrößen in jeder Gruppe an jedem Untersuchungstag wurden in Tabelle 15 zusammengestellt.

Aus den Werten für die zusammengefaßten Glucocorticoidgruppen (I, II und III) und den Kontrollgruppen (VI und VII) wurden gemeinsame Mittelwerte berechnet, da sich hinsichtlich der Trübungsverlaufs keine Unterschiede zwischen den 3 Glucocorticoidgruppen und zwischen den 2 Kontrollgruppen gezeigt hatten. Die Mittelwerte der zusammengefaßten Gruppen wurden für jeden Untersuchungstag auf statistisch signifikante Unterschiede einem t-Test unterzogen und in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

Der t-Test (Tab.16) ergab, daß die Applikation von Glucocorticoiden bis zum 12. Versuchstag zu einer statistisch signifikanten Verlangsamung der Linsengrößenentwicklung gegenüber den Kontrollgruppen führte.

Gruppe / Tag	I $\bar{x}$	II $\bar{x}$	III $\bar{x}$	IV $\bar{x}$	V $\bar{x}$	VI $\bar{x}$	VII $\bar{x}$
7.VT	1242,29	1244,33	1230,21	1265,90	1265,83	1278,58	1277,50
8.VT	1244,94	1280,78	1271,31	1322,31	1301,10	1336,45	1331,15
9.VT	1325,06	1354,33	1324,19	1342,44	1343,35	1358,30	1365,80
10.VT	1322,00	1367,11	1315,67	1365,67	1349,20	1391,90	1378,90
12.VT	1363,64	1368,50	1353,50	1419,50	1395,85	1405,55	1413,35
14.VT	1451,92	1449,47	1383,50	1445,44	1445,65	1487,82	1438,59
17.VT	1445,50	1444,29		1484,25	1460,20	1526,94	1451,25
21.VT	1430,00	1464,50		1434,14	1436,06	1461,29	1436,20
26.VT				1504,71	1455,25	1473,00	1510,25
30.VT				1492,86	1456,20	1492,00	1481,00
37.VT				1514,50			

Tab. 15: Mittlere Linsengrößen (in Arbeitswerten) in den Gruppen für jeden Untersuchungstag

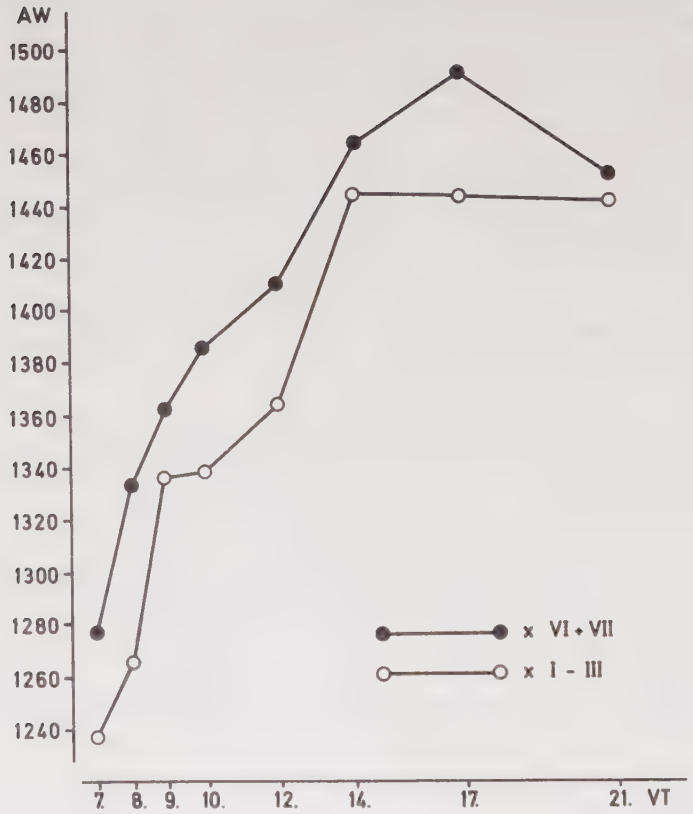


Abb. 17: Verlauf der Linsengröße (in Arbeitswerten / AW) unter Corticoid-Galactosebehandlung während der gesamten Versuchsdauer

Tag	t - Test	
	t	p
7.VT	3,618	**
8.VT	6,151	**
9.VT	2,392	*
10.VT	3,431	**
12.VT	3,797	**
14.VT	1,022	-
17.VT	1,740	-
21.VT	0,242	-

Tab. 16: Ergebnis des t-Testes zwischen den Linsengrößenwerten der zusammengefaßten Glucocorticoidgruppen (I, II + III) und den Kontrollgruppen (VI + VII) bis zum 21. Versuchstag

4.1.3 Gewichtsverlauf und Mortalität in den Gruppen

Alle Tiere wurden an jedem 2. Versuchstag gewogen, wobei sich zeigte, daß der Gewichtsverlauf in den Gruppen gut mit Allgemeinbefinden und Mortalität der Tiere korrelierte. Die Gruppenmittelwerte wurden in Tabelle 17 zusammengestellt und in Abbildung 18 graphisch dargestellt.

Die Gruppen IV bis VII nahmen während des gesamten Versuchs kontinuierlich an Gewicht zu. Auffallend ist die bedeutend geringere Gewichtszunahme in den Glucocorticoidgruppen gegenüber den übrigen Gruppen, wobei die Gewichtszunahme in den Gruppen der stärker antiphlogistisch wirksamen synthetischen Substanzen deutlich geringer als in der Hydrocortisongruppe war. In der Fluocortolongruppe zeigte der Gewichtsverlauf sogar eine negative Entwicklung. Dieser Entwicklung entsprechen die Nebenwirkungen der applizierten Substanzen mit einer hohen Zahl an Ausfällen in dieser Gruppe, in der bereits am 15. Versuchstag alle Tiere gestorben waren (Tab.18).

In den Gruppen I (HC) und II (PR) war ebenfalls schon frühzeitig ein relativ starker Ausfall an Tieren gegenüber den übrigen Gruppen festzustellen, in denen die Ausfälle bis zum 30. Versuchstag etwa relativ gering waren.

Gruppe / Tag	I $\bar{x}$	II $\bar{x}$	III $\bar{x}$	IV $\bar{x}$	V $\bar{x}$	VI $\bar{x}$	VII $\bar{x}$
1.VT	58,5	58,5	55,2	60,6	59,9	59,6	61,6
2.VT	60,4	59,7	57,2	66,3	62,5	62,3	63,5
4.VT	63,6	61,0	55,5	72,3	71,4	71,5	72,1
6.VT	63,4	60,4	54,6	69,1	72,9	72,2	74,0
8.VT	66,89	60,4	53,0	75,33	77,0	77,2	78,5
10.VT	70,75	61,56	49,83	75,44	81,5	81,1	81,70
12.VT	75,71	61,56	50,0	84,33	87,1	84,8	84,0
14.VT	79,43	59,78	44,0	82,89	85,9	88,89	86,0
16.VT	77,0	61,11		89,77	91,5	96,78	86,44
18.VT	76,14	63,29		90,56	94,1	98,33	88,75
20.VT	82,0	64,80		97,63	94,7	104,44	93,0
22.VT	89,0	66,25		101,5	101,5	111,44	99,0
24.VT	88,0	67,67		104,5	101,5	111,78	105,17
26.VT	93,8	73,33		109,88	111,8	122,67	113,67
28.VT	105,0	71,0		118,5	116,9	127,22	116,83
30.VT	107,5	68,0		120,38	118,7	134,0	120,83
33.VT	102,75	78,0		130,5	120,4	134,44	138,6
35.VT	106,75			137,13	135,33	139,11	143,0

Tab. 17: Mittlere Tiergewichte (in g) in den Versuchsgruppen an jedem 2. Versuchstag

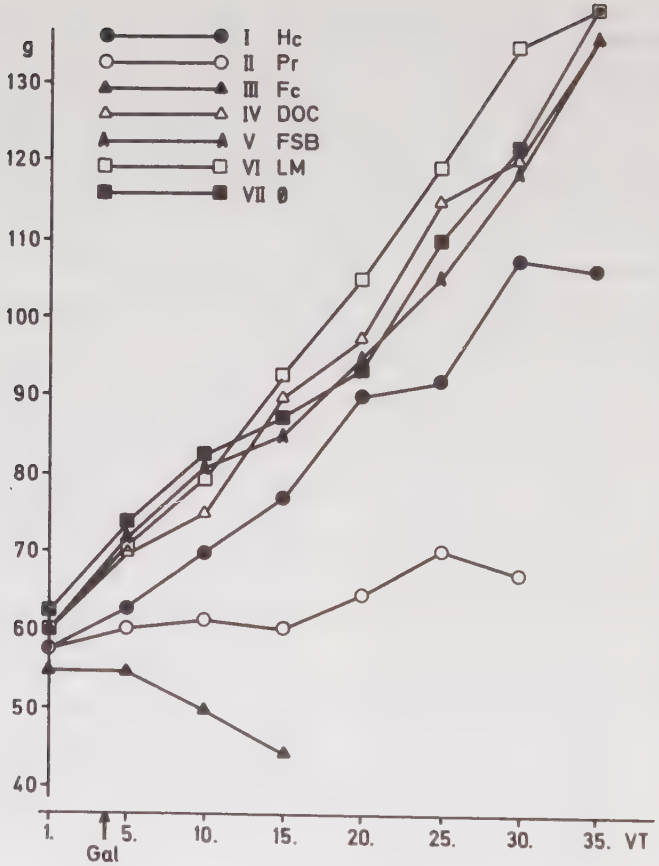


Abb. 18: Verlauf des Tiergewichts (in g) in den einzelnen Tiergruppen während der gesamten Versuchsdauer

VT / Gruppe	1.	8.	15.	22.	29.	35.
I	10	9	7	5	4	3
II	10	9	9	4	2	ø
III	10	8	ø	ø	ø	ø
IV	10	9	9	8	8	7
V	10	10	10	10	10	9
VI	10	10	9	9	9	9
VII	10	10	9	7	6	5
Gesamt	70	65	53	43	39	33

Tab. 18: Tierbestand in den einzelnen Tiergruppen während der gesamten Versuchsdauer

5 Diskussion

Mit den hier vorgestellten Ergebnissen ließ sich zeigen, daß sich die Entwicklung einer Galaktosekatarakt junger Ratten durch die Applikation von Glucocorticoiden beschleunigen läßt.

Das bestätigt die Erfahrungen von BETTMAN et al. (1964 und 1968), die systemisch Prednison und Prednisolon bei Ratten angewandt hatten, sowie von COTLIER & BECKER (1965), die Betamethason lokal als Augentropfen verabreicht haben.

Ein solcher Effekt von lokal angewandtem Betamethason hatte sich auch bei Experimenten des Klinischen Instituts für experimentelle Ophthalmologie der Universität Bonn (CREMER-BARTELS et al., 1968; GANTER, 1971) gezeigt.

Im Unterschied zu den zitierten Arbeiten war der Linsenbefund für die vorliegenden Untersuchungen allerdings nicht grob klassifiziert worden. Durch regelmäßige Photodokumentation der Linsenbefunde und planimetrische Ausmessung des Trübungsareals mit dem bei BECHER (1972) beschriebenen Verfahren konnten harte Daten für den Trübungsverlauf gewonnen werden, die sich mit parametrischen Methoden statistisch auswerten ließen.

Eine unterschiedliche Wirksamkeit der drei hier getesteten und verglichenen Glucocorticoide unterschiedlicher antiphlogistischer Potenz konnte nicht nachgewiesen werden. Die drei Glucocorticoide waren nicht nach antiphlogistischen Äquivalenten sondern in gleicher Höhe (15 mg/kg KG und Tag) dosiert worden. Es besteht allerdings die Möglichkeit, daß ein solcher Effekt dadurch verschleiert wurde, daß in der Gruppe mit dem am stärk-

sten wirksamen Medikament relativ früh die Versuchstiere an Allgemeinwirkungen verstorben waren.

Immerhin zeigte sich, daß die drei verwandten Steroide den gleichen Galactosekatarakt-beschleunigenden Einfluß ausüben wie die Testsubstanzen der zitierten Voruntersucher. Eine Erklärung für das relativ geringe Ausmaß dieser Beschleunigung ist möglicherweise in dem geringen Alter der Versuchstiere zu sehen: Auch GANTER & HOCKWIN (1973) beobachteten, daß der Kataraktpotenzierende Effekt durch lokale Applikation von Corticosteroiden mit zunehmendem Tieralter deutlicher wird, da die Rattenlinse im höheren Alter eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Galactose zeigt.

Keinen beschleunigenden Einfluß auf die Galactosekataraktentwicklung übte Fluocortolonsäure-butylester aus. Diese Substanz ist ein Derivat, das sehr schnell zu unwirksamen Bestandteilen metabolisiert wird und sich aus diesem Grunde klinisch in erster Linie für eine lokale Anwendung bei Vermeidung allgemeiner Nebenwirkungen empfiehlt. Entsprechend zeigten auch die mit FSB behandelten Ratten sehr viel geringere Allgemeinwirkungen als die Glucocorticoid-behandelten Gruppen (vgl. Abb.18).

Im Gegensatz zu diesen Befunden ergab sich bei den mit dem Mineralocorticoid Desoxycorticosteron behandelten Tieren das überraschende Ergebnis einer Verzögerung des Trübungsverlaufs, das an fast allen Untersuchungstagen statistisch gesichert werden konnte (vgl. Tab.14).

Diese Verzögerung ist durch die Beobachtungen von PESCH & TOPPER (1958) erklärbar, die in vitro durch Gabe von DOC eine Steigerung der Galactose-Utilisation durch das Lebergewebe um

224 % feststellten. Einen gleichen Effekt hatten verschiedene andere Steroide wie z.B. Progesteron. Auch in vivo beobachteten PESCH et al. (1960) bei Ratten eine durch Progesteron verzögerte Entwicklung der Galactosekatarakt.

Aus dieser Tatsache und aus der Beobachtung, daß alle bisher getesteten Glucocorticoide den gleichen Einfluß auf die experimentelle Galactosekatarakt erkennen ließen, läßt sich schließen, daß dieses Verhalten mit den Wirkungen dieser Substanzgruppe auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel zusammenhängt. Beim Versuch, die Ursachen dieses Verhaltens zu erklären, bietet sich folgende Arbeitshypothese an:

Wie bereits unter 2.2.3 ausgeführt wurde, entsteht die Galactosekatarakt durch Umsatz eines Galactoseüberangebotes im Sorbit-Weg der Linse. Das hierbei entstehende und nicht weiter metabolisierbare Dulcit führt auf osmotischem Wege zu Vakuolenbildung und Quellung. Die Cataracta diabetica vera ist auf einen ähnlichen Mechanismus zurückzuführen. Hier wird ein Glucoseüberangebot auf demselben Stoffwechselweg zu Sorbit reduziert. Die Folgereaktion einer Reoxidation zu Fructose kann nicht Schritt halten und führt zu einem Sorbitstau mit den gleichen osmotischen Konsequenzen für die Linse.

Es besteht die Möglichkeit, daß die unter 2.3.1.2 dargestellten Blutzucker-erhöhenden Eigenschaften der Corticosteroide im vorliegenden Versuchsmodell neben der Dulcitanhäufung einen zusätzlichen Anstieg des Sorbit in der Linse hervorrufen.

Es wäre wünschenswert, durch biochemische Untersuchungen festzustellen, ob die Anwendung von Corticosteroiden bei Galactosefütterung signifikante Änderungen von Enzymaktivitäten und

Substratkonzentrationen im Bereich des Glucose- und Galactose-stoffwechsels hervorruft.

6 Zusammenfassung

Während die Entwicklung einer Katarakt durch Corticosteroide beim Menschen seit 1960 bekannt ist, konnte eine linsenschädigende Wirkung dieser Substanzgruppe im Tierexperiment bisher nur dadurch nachgewiesen werden, daß eine Galactosekatarakt bei jungen Ratten durch verschiedene Corticosteroide beschleunigt wird. In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob verschiedene Glucocorticoide sich in ihrer Katarakt-beschleunigenden Wirkung unterscheiden und ob ein Mineralocorticoid die gleiche Wirkung ausübt.

Die Resultate der vorliegenden Versuche lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Bei Applikation von verschiedenen Glucocorticoiden konnten sowohl für das physiologische Corticosteroid Hydrocortison als auch für die synthetischen Derivate Prednisolon und Fluocortolon eine statistisch signifikante Beschleunigung der Galactosekataraktentwicklung festgestellt werden. Zwischen den einzelnen Glucocorticoiden bestanden keine signifikanten Unterschiede (4.1.1).
2. Das Mineralocorticoid Desoxycorticosteron hatte auf die Entwicklung der Galactosekatarakt einen hemmenden Effekt; dieselbe Wirkung hatte die Versuchssubstanz FSB der Schering AG., Berlin (4.1.1).
3. Die Zunahme der Linsengröße war in den Glucocorticoidgruppen während der ersten Versuchshälfte statistisch signifikant geringer als in den Kontrollgruppen (4.1.2).
4. Die Nebenwirkungen (Gewichtsverlauf) und die Mortalität waren in den Glucocorticoidgruppen am größten, wobei die anti-

phlogistisch am stärksten wirksame Substanz Fluocortolon in dieser Hinsicht auch die stärksten Wirkungen zeigte (4.1.3).

7 Literatur

BECHER, J.: Untersuchungen über den Einfluß einer peroralen Verapamil-Applikation auf die Entwicklung der Galactosekatarakt bei Ratten. Diss.Bonn (1972)

BECKER, B.: Cataracts and topical steroids. Amer.J.Ophthal. 58, 872-873 (1964a)

BECKER, B.: The effect of topical corticosteroids in secondary glaucomas. Arch.Ophthal. (Chicago) 72, 769-771 (1964b)

BECKER, B. & COTLIER, E.: The efflux of ^{86}Rubidium from the rabbit lens. Invest.Ophthal. 4, 117-123 (1965)

BERNSTEIN, H.N., CURTIS, J., EARL, F.L. & KUWABARA, T.: Phototoxic corneal and lens opacities in dogs receiving a fungicide 2.6-dichloro-nitroaniline. Arch. Ophthal. (Chicago) 83, 336-348 (1970)

BETTMAN, J.W., FUNG, W.F. & NOYES, P.P.: Potentiating action of prednisone on galactose cataracts in rats. Invest.Ophthal. 3, 678-679 (1964)

BETTMAN, J.W., FUNG, W.E., WEBSTER, R.G., NOYES, P.P. & VINCENT, N.J.: Cataractogenic effect of corticosteroids. Amer.J.Ophthal. 65, 581-586 (1968)

BLACK, L.R., OGLESBY, R.B., VON SALLMANN, L. & BUNIM, J.J.: Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. Amer.J.med.Ass. 174, 166-171 (1960)

BRUCK, E. & RAPOPORT, S.: Galactosemia in an infant with cataract. Amer.J.Dis.Child. 70, 267-276 (1945)

BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie. 2.Aufl., S.214-222, 322-340. De Gruyter: Berlin (1971)

CAIRD, F.I., PIRIE, A. & RAMSELL, T.G.: Diabetes and the Eye. S.140-162. Blackwell: Oxford & Edinburgh (1968)

COTLIER, E.: Hypophysectomy effect on lens epithelium mitosis and galactose cataract development in rats. Arch.Ophthal. (Chicago) 67, 476-482 (1962)

COTLIER, E. & BECKER, B.: Topical corticosteroids and galactose cataracts. Invest.Ophthal. 4, 806-814 (1965)

CREMER-BARTELS, G., HOCKWIN, O., GANTER, K. & WERRY, H.: Additionskatarakt nach Corticosteroidapplikation bei

Galaktose-gefütterten Ratten. Ber.dtsch.ophthal. Ges. 69, 436-439 (1968)

DISCHE, Z.: Changes in proteins and protein synthesis in experimental cataracts. Concil.ophthal., Belg. 1, 798-806 (1958)

DISCHE, Z., BORENFREUND, E. & ZELMENIS, G.: Proteins and protein synthesis in rat lenses with galactose cataracts. Arch.Ophthal. (Chicago) 55, 633-642 (1956)

ENGELKING, E. & LEYDHECKER, W.: Grundriß der Augenheilkunde. 15.Aufl., S.101-115. Springer: Heidelberg/Berlin & New York (1968)

FERRARA, A.: Respirazione e glicolisi del cristallino di cavie sottoposte a dieta scorbutigena. Ann.Ottal. 68, 529-544 (1940)

FRANDSEN, E.: Spontaneous absorption of cortisone induced cataract. Acta ophthal. (Kbh.) 43, 605-609 (1965)

FRIEDBURG, D.: Der Kataraktinduzierende Effekt der Glukokortikoide. In: BÖKE, W.: Kortikosteroide in der Augenheilkunde. S.318-326. Bergmann: München (1973)

FRIEDENWALD, J.S. & RYTEL, D.: Contribution to the histo-pathology of cataract. Arch.Ophthal. (Chicago) 53, 825-831 (1955)

GANTER, K.: Einfluß von Kortikosteroiden auf die Entwicklung der Galaktosekatarakt bei Ratten unter verschiedenen Bedingungen in Abhängigkeit vom Tieralter. Diss.Bonn (1971)

GANTER, K. & HOCKWIN, O.: Einwirkung von Kortikosteroiden auf die Entwicklung einer Galaktose-Katarakt bei Ratten. In: BÖKE, W.: Kortikosteroide in der Augenheilkunde. S.129-133. Bergmann: München (1973)

GITZELMANN, R.: Deficiency of erythrocyte galactokinase in a patient with galactose diabetes. Lancet II, 670-671 (1965)

GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 4th Edition. S.1604-1643. Macmillan: London & Toronto (1970)

GRAEBE, H.J.: Literaturrecherche über die Theorien der Entstehung von Linsentrübungen beim Menschen. Diss. Bonn (1970)

HARRIS, J.E. & GRUBER, L.: The electrolyte and water balance of the lens. Exp.Eye Res. 1, 372-384 (1962)

HENRICHS, H.: Über den Einfluß von Biguaniden auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Augenlinse. Versuch einer Beeinflussung der experimentellen Xylose-Katarakt. Diss.Bonn (1966)

HEYNINGEN, R.VAN: Formation of polyols by the lens of the rat with sugar cataract. Nature 184, 194-195 (1959)

HOCKWIN, O.: Klinische Bedeutung der Erzeugung experimenteller Katarakte durch Addition unterschwelliger Schädigungsereignisse. Ophthalmologica, Add.ad Vol. 158, 481-487 (1969)

HOCKWIN, O.: Age changes of lens metabolism. In: BREDT, H. & ROHEN, J.W.: Aging and Development. Bd.1, S.95-129. Schattauer: Stuttgart & New York (1971)

HOCKWIN, O. & KOCH, H.-R.: Combined noxious influences. In: BELLOWS, J.G.: Cataract and abnormalities of the lens. S.243-253. Grune & Stratton: New York (1974)

HOCKWIN, O., BERGEDER, H.D. & KAISER, L.: Die Wirkung einer Röntgenganzkörperbestrahlung auf die Latenzzeit der Galaktosekatarakt junger Ratten. Ber.dtsch. ophthal.Ges. 68, 135-139 (1957)

HOCKWIN, O., LICHT, W. & NOLL, E.: Veränderungen verschiedener Fermentaktivitäten in Linsen von Meerschweinchen mit zunehmendem Lebensalter. Graefes Arch.Ophthal. 167, 158-168 (1964)

HOCKWIN, O., NEUMANN, H.G. & KLEIFELD, O.: Das Verhalten der Linseneiweiße in Abhängigkeit vom Alter bei Meerschweinchen- und Rinderlinsen. Graefes Arch. Ophthal. 160, 8-19 (1958)

HOCKWIN, O., SCHMUTTER, J. & MÜLLER, H.K.: Untersuchungen über Gewicht und Volumen verschieden alter Rinderlinsen. Graefes Arch.Ophthal. 166, 136-151 (1963)

HOCKWIN, O., BERGEDER, H.D., FINK, H. & NINNEMANN, U.: Untersuchungen zur Latenzzeit der Galaktosekatarakt von Ratten; Einfluß von Röntgenbestrahlung und Diätbeginn bei verschieden alten Tieren. Graefes Arch.Ophthal. (in Vorbereitung)

HOCKWIN, O., OKAMOTO, T., LICHT, W. & NOLL, E.: Effect of pilocarpin on lens metabolism. Ophthalmologica 152, 46-56 (1966)

HOCKWIN, O., OHRLOFF, C., KOCH, H.-R., LICHT, W. & NOLL, E.: Effects of several corticosteroids on enzymes of the carbohydrate metabolism of the lens. Proc. Europ.Soc.Study Drug Toxicity 15, 59-62 (1973)

HOCKWIN, O., BLUM, G., KORTE, I., MURATA, T., RADETZKI, W. & RAST, F.: Studies on the citric acid cycle and its portion of glucose breakdown by calf and bovine lenses in vitro. Ophthal.Res. 2, 243-248 (1971)

JANES, R.G. & STILES, J.F.: The penetration of cortisol into normal and pathologic rabbit eyes. Amer.J.Ophthal. 56, 84-90 (1963)

KINOSHITA, J.H.: Pathways of glucose metabolism in the lens. Invest.Ophthal. 4, 619-628 (1965a)

KINOSHITA, J.H.: Cataracts in galactosemia. Invest.Ophthal. 4, 786-799 (1965b)

KINOSHITA, J.H. & MEROLA, L.O.: Hydration of the lens during the development of galactose cataract. Invest. Ophthal. 3, 577-584 (1964)

KINOSHITA, J.H., LORENZO, O., MEROLA, L.O. & TUNG, B.: Changes in cation permeability in the galactose exposed rabbit lens. Exp.Eye Res. 7, 80-90 (1968)

KLEIFELD, O. & FUCHS, R.: Über die Wirkung des Ultraschalls auf das Tierauge und die Linse. Ultraschall Med. Grenzgeb. 7, 9-20 (1954)

KOCH, H.-R.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Corticosteroiden auf die Augenlinse. Habilitationsschrift, Bonn (1975)

KOCH, H.-R. & HOCKWIN, O.: Cataract formation by additive noxae as a test model to detect undesired side effects in drugs. Exp.Eye Res. 12, 370 (1971)

KOCH, H.-R. & HOCKWIN, O.: Experimental formation of lens opacities for testing of undesired drug side effects. Proc.Europ.Soc.Study Drug Toxicity 15, 63-70 (1973)

KOCH, H.-R., EBERTZ, K.H. & HOCKWIN, O.: Konservative Kataraktherapie in Klinik und Experiment. Docum.Ophthal. 35, 85-286 (1973)

KOCH, H.-R., WEIKENMEIER, P. & SIEDEK, M.: Kortikosteroidkatarakte nach Nierentransplantation. Untersuchungen über den Einfluß von Zusatzfaktoren auf die Trübungsentwicklung. Graefes Arch.Ophthal. 194, 39-53 (1975)

KOCH, H.-R., RANKOW, B., KLUXEN, M., HOLSTEGE, H.H. & RAST, F.: Neue Versuche zur Additionskatarakt mit Kortikosteroiden. In: BÖKE, W.: Kortikosteroide in der Augenheilkunde. S.123-128. Bergmann: München (1973)

KOCH, H.-R., KREMER, F., LINNER, E., HOCKWIN, O., KAUFMANN, H., BREULL, W. & DAHNERS, H.W.: On the Influence of a monolateral carotid ligation upon the formation of radiation cataract in rats. Ophthal.Res. 6, 175-182 (1974)

LEOPOLD, J.H. & BARNERT, A.H.: Steroids in ophthalmology. Adv. Ophthal. 18, 1-58 (1967)

LEPRI, G. & MONTANARI, L.: L'action de l'hormone corticotrope (Acth) sur le contenu en corticoides de l'humeur aqueuse de première et de seconde extraction. Ophthalmologica 127, 110-112 (1954)

LERMAN, S.: The lens in congenital galactosemia. Arch.Ophthal. (Chicago) 61, 88-92 (1959)

MITCHEL, H.S., WARREN, S. & DOOGE, R.: Nutritional cataracts in rats. J.biol.Chem. 105, 61-62 (1934)

MIYUZAWA, M.: Stress and experimental cataract. Acta Soc.Ophthal.Jap. 61, 1442-1452 (1957); Ophthal.Lit. 11, 541 (1957)

MONJUKOWA, N.K. & FRADKIN, M.J.: Neue experimentelle Befunde über die Pathogenese der Katarakt. Graefes Arch. Ophthal. 133, 328-338 (1935)

MOURIQUAND, G. & ROLLET, J.: Révélation de la dystrophie inapparente oculaire (cristallin) dans l'avitaminose C. C.R.Soc.Biol. 122, 1118-1120 (1938)

NORDMANN, J.: Present state and perspectives in research of the lens. Invest.Ophthal. 4, 384-397 (1965)

OGLESBY, R.B., BLACK, R.L., VON SALLMANN, L. & BUNIM, J.J.: Cataracts in rheumatoid arthritis patients treated with corticosteroids. Description and differential diagnosis. Arch.Ophthal. (Chicago) 66, 519-523 (1961a)

OGLESBY, R.B., BLACK, R.L., VON SALLMANN, L. & BUNIM, J.J.: Cataracts in patients with rheumatic diseases treated with corticosteroids. Further observations. Arch.Ophthal. (Chicago) 66, 625-630 (1961b)

OHRLOFF, C., HOCKWIN, O., KORTE, I., LICHT, W. & NOLL, E.: Kortikosteroidwirkung auf Enzymaktivitäten des Koh-

lenhydratstoffwechsels von Rinderlinsen. In: BÖKE, W.: Kortikosteroide in der Augenheilkunde. S.107-111. Bergmann: München (1973)

PATERSON, C.A.: Effects of drugs on the lens. In: Side effects of drugs in ophthalmology. Intern.Ophthal.Clinics 11, II, 71-76 (1971)

PATTERSON, J.W., PATTERSON, M.E., KINSEY, V.E. & REDDY, D.N.V.: Lens assays on diabetic and glactosemia rats receiving diets that modify cataract development. Invest.Ophthal. 4, 98-103 (1965)

PESCH, L.A. & TOPPER, Y.J.: Effects of steroids upon galactose oxidation in vitro. Biochim.Biophys.Acta 30, 206-207 (1958)

PESCH, L.A., SEGAL, S. & TOPPER, Y.J.: Progesterone effects on galactose metabolism in prepubertal patients with congenital galactosemia and in rats maintained on high galactose diets. J.clin.Invest. 39, 178-184 (1960)

REITTER, C. & LASKY, M.A.: Galactose cataractogenesis. Review of literature and case report. Amer.J.Ophthal. 35, 69-75 (1952)

RICHARDSON, A.W., LOMAX, D.H., NICHOLS, S. & GREEN, H.D.: The role of energy, pupillary diameter and alloxan diabetes in the production of ocular damage by microwave irridation. Amer.J.Ophthal. 35, 933-1000 (1952)

SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. 2.Aufl., S.109-158, 479-499. Springer: Berlin, Heidelberg & New York (1969)

SALLMANN, L.VON, COLLINS, E.M., WEAVER, K. & CARAVAGGIO, L.: Examinations of lenses of steroid treated rats. Amer.J.Ophthal. 50, 1147-1150 (1960)

SAPUPPO, C.: Istamina e cataratta sperimentale da naftalina. G.ital.Oftal. 11, 993-1000 (1958)

SCHERING AG.: Arzneimittel-Verzeichnis und Vorschläge zur Hormontherapie. S.5-104, 174-205, Berlin (1971/72)

SCHWARTZ, B.: The response of ocular pressure to corticosteroids. Intern.Ophthal.Clinics 6, IV, 929-989 (1966)

SHORT, C., KEATES, R.H., DONOVAN, E.F., WYMAN, M. & MURDICK, P. W.: Ocular penetration studies. I: Topical administration of dexamethasone. Arch.Ophthal. (Chicago) 75, 689-692 (1966)

SIPPEL, T.O.: Changes in water, protein and glutathione contents of the lens in the course of galactose cataract development in rats. Invest.Ophthal. 5, 568-575 (1966a)

SIPPEL, T.O.: Energy metabolism in the lens during development of galactose cataract in rats. Invest.Ophthal. 5, 576-582 (1966b)

SPAETH, G.L. & VONN SALLMANN, L.: Corticosteroids and cataracts. Intern.Ophthal.Clinics 6, 915-928 (1966)

SPATZ, M. & SEGAL, S.: Transplacental galactose toxicity in rats. J.Pediat. 67, 438-446 (1965)

SPENCER, R.W. & ANDELMAN, S.Y.: Steroid cataracts. Posterior subcapsular cataract formation in rheumatoid arthritis patients on a long term steroid therapy. Arch.Ophthal. (Chicago) 74, 38-41 (1965)

SPIERS, F.: A case of irreversible steroid-induced rise in intraocular pressure. Acta ophthal. (Kbh.) 43, 419-422 (1965)

SRIVASTAVA, S.K. & BEUTLER, E.: Increased susceptibility of riboflavin-deficient rats to galactose cataract. Experientia 26, 250 (1970)

STREIFF, E.B.: Evolution de l'opacité cristallienne par cortisone locale. Ophthalmologica 147, 143-148 (1964)

TILGNER, S. & KUSCH, T.: Untersuchungen über reversible Linsentrübungen bei Ratten und Mäusen nach kombinierter Applikation von Phenelzin und Serotonin. Ophthalmologica 159, 211-222 (1969)

WEIKENMEIER, P.: Über den Einfluß der intermittierenden Hämodialyse und der Nierentransplantation auf die Entwicklung von Linsentrübungen bei terminaler Niereninsuffizienz. Diss.Bonn (1974)

WERRY, H.: Wirkung einer lokalen Kortikosteroidapplikation auf Enzymaktivitäten von Linsen bei Galaktosefütterung von Ratten. Diss.Bonn (1970)

WERRY, H. & HOCKWIN, O.: Über den Einfluß von Kortikosteroiden auf einige Enzymaktivitäten von Rattenlinsen bei gleichzeitiger Galaktose-Verfütterung. In: BÖKE, W.: Kortikosteroide in der Augenheilkunde. S.134-138. Bergmann: München (1973)

WILLERS, F.-A.: Mathematische Maschinen und Instrumente. S.118-193. Akademie: Berlin (1951)

WILSON, W.A. & DONELL, G.N.: Cataracts in galactosemia. Arch. Ophthal. (Chicago) 60, 215-222 (1958)

WOOD, D.C., CONTAXIS, I., SWEET, D., SMITH, J.C. & VAN DOLAH, J.: Response of rabbits to corticosteroids. I: Influence on growth, intraocular pressure and lens transparency. Amer.J.Ophthal. 63, 841-849 (1967)

YUDKIN, A.M. & ARNOLD, C.H.: Cataracts produced in albino rats on a ration containing a high proportion of lactose and galactose. Arch.Ophthal. (Chicago) 14, 960-966 (1935)

Lebenslauf

Am 20.11.1947 wurde ich als zweiter Sohn des Studienrates Heinz Eckert und seiner Ehefrau Ursula, geborene Kuchenbaecker in Rheine/Westfalen geboren.
Von Ostern 1954 bis Ostern 1958 besuchte ich die Volksschule in Hemer-Sundwig (Krs. Iserlohn), dann das neusprachliche Friedrich-Leopold-Woeste-Gymnasium in Hemer, wo ich im November 1966 die Reifeprüfung bestand.
Nach einer zweijährigen Dienstzeit bei der Bundeswehr von Januar 1967 bis Januar 1969 und einem einsemestrigen Jurastudium im Sommersemester 1969 in Berlin immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1969/70 für das Fach Medizin an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn.
Hier bestand ich im Sommer 1970 nach dem zweiten Semester das Vorphysikum und nach dem fünften Semester im Frühjahr 1972 das Physikum.
Nach dem ersten klinischen Semester studierte ich im Wintersemester 1972/73 an der Universität Münster und setzte dann mein Studium in Bonn fort, wo ich im Sommer 1975 mein Staatsexamen ablegte.